

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1928. — N° 4

Mécanisme de l'action cardiaque du nerf vague

Etude expérimentale et critique de l'hypothèse de Lœwi

(Travail du Laboratoire du Professeur Tournade)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Mars 1928

PAR

JEAN MALMÉJAC

Ancien interne des Hôpitaux d'Alger

Préparateur des Travaux de Physiologie — Lauréat de la Faculté

né le 5 Juin 1903 à Arras (Pas-de-Calais)

MEMBRES DU JURY :

MM. TOURNADE, Professeur de physiologie	Président.
ARDIN-DELTEIL, Professeur de clinique	} Assesseurs.
HERMANN, Agrégé de physiologie	
COURRIER, Agrégé d'histologie	

ALGER

IMPRIMERIE « LA TYPO-LITHO »

1928

MÉCANISME DE L'ACTION CARDIAQUE
DU NERF VAGUE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE
DE L'HYPOTHÈSE DE LOEWI



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549015_0033

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1928. — N° 4

Mécanisme de l'action cardiaque du nerf vague

Etude expérimentale et critique de l'hypothèse de Læwi

(Travail du Laboratoire du Professeur Tournade)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Mars 1928

PAR

JEAN MALMÉJAC

Ancien interne des Hôpitaux d'Alger

Préparateur des Travaux de Physiologie — Lauréat de la Faculté

né le 5 Juin 1903 à Arras (Pas-de-Calais)

MEMBRES DU JURY :

MM. TOURNADE, Professeur de physiologie	Président.
ARDIN-DELTEIL, Professeur de clinique	} Assesseurs.
HERMANN, Agrégé de physiologie	
COURRIER, Agrégé d'histologie	

ALGER

IMPRIMERIE « LA TYPO-LITHO »

1928

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN.....	MM. ARDIN-DELTEIL (☼, I. ☼).
DOYEN HONORAIRE.....	HERAIL (☼ I. ☼).
ASSESEUR.....	POUJOL (I. ☼).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. ARDIN-DELTEIL (☼, I. ☼).
Clinique ophtalmologique.....	CANGE (☼, A. ☼).
Clinique médicale infantile.....	GILLOT (I. ☼).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (☼, ☼, A. ☼).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (☼, A. ☼, ☼).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge.....	LAFFONT (☼, ☼, A. ☼).
Clinique chirurgicale infantile et d'or- thopédie.....	LOMBARD (☼, I. ☼).
Matière médicale et thérapeutique.....	N...
Pathologie générale et microbiologie.....	N...
Histologie et Embryologie.....	WEBER (☼, ☼, I. ☼).
Anatomie pathologique.....	POUJOL (I. ☼).
Chimie biologique et toxicologie.....	MAILLARD (☼, ☼, I. ☼).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	CHASSEVANT (o. ☼ o. ☼, I. ☼).
Physiologie.....	TOURNADE (O. ☼, ☼ I. ☼).
Pharmacie.....	MUSSO (I. ☼).
Chimie minérale et organique.....	GUILLEMARD (☼, I. ☼).
Médecine légale.....	GIRAUD (☼, A. ☼, ☼).
Anatomie.....	LEBLANC (☼, ☼, I. ☼).
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	PINOY (☼, I. ☼).
Physique médicale.....	PORTES (☼, ☼, I. ☼).
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire.....	CABANES (☼, ☼, I. ☼).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. MALOSSE Théod. (I. ☼, ☼).	MM. ROUVIER (☼, I. ☼).
TRABUT (O. ☼, I. ☼, O. ☼).	HERAIL (☼ I. ☼).
ARGAUD (☼, I. ☼).	SOULIE (☼, I. ☼).
VINCENT (☼, I. ☼).	

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Histoire naturelle méd. et parasitologie..	SENEVET (☼).
--	--------------

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages- femmes.....	MM. FUSTER (☼, ☼, I. ☼).
Cours de clinique d'oto-rhino-laryngologie	H. ABOULKER (☼, ☼).

AGRÉGÉS

Chirurgie.....	MM. DUBOUCHER.
Médecine.....	N...
Physiologie.....	AUBRY (☼, A. ☼, ☼).
Anatomie.....	POROT (A. ☼).
Chimie médicale.....	HERMANN (☼).
Accouchements.....	RIBET (☼).
Histologie.....	WUNSCHENDORFF. (I. ☼).
	HOUEL. (☼, ☼).
	COURRIER (☼).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni im-
probation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs.



A LA MEMOIRE DE CEUX QUI NE SONT PLUS :

MES ONCLES

Le Docteur DURASNEL

Le Docteur Paul MALMÉJAC
Radiographe à l'Hôtel-Dieu de Paris

Monsieur le Recteur ARDAILLON
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a témoigné toujours tant
d'affectueuse sollicitude.*

MON MAITRE VENERE

Monsieur le Docteur CURTILLET
Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile
Officier de la Légion d'Honneur

MES CAMARADES D'INTERNAT

Marcel TURANO

Armand JURAMIE
Chevalier de la Légion d'Honneur à titre posthume
Victimes du devoir profession-
nel.

Je dédie cette thèse :

A MA MERE

Hommage de ma tendresse infinie.

A MON PERE

C'est à ses conseils que je dois mon orientation vers les études médicales. Je ne peux mieux lui exprimer ma filiale et reconnaissante affection qu'en m'efforçant de suivre toujours l'exemple qu'il me donne et d'être digne de son dévouement.

A MON FRERE

Etudiant en Médecine

Mon meilleur ami.

A MA FAMILLE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Docteur **TOURNADE**

Professeur de Physiologie
Officier de la Légion d'Honneur
Décoré de la Croix de Guerre

Depuis que je suis votre élève, les bontés que vous avez eues pour moi ne se comptent plus. Vous m'avez prodigué vos conseils et votre temps, pourtant si précieux.

Devenu votre Préparateur, vous m'avez associé à vos recherches et chaque jour, dans votre Laboratoire, j'ai reçu de vous les plus belles et les plus vivantes leçons.

Je ne sais trop ce qui l'emporte en moi de l'admiration ou de la reconnaissance.

Je voudrais qu'au début du travail que vous m'avez confié, vous trouviez simplement exprimés mais profondément ressentis, l'hommage de ma respectueuse affection et le vœu très cher de demeurer dans l'Ecole physiologique d'Alger, un élève digne du Maître.

A MES JUGES

Monsieur le Docteur ARDIN-DELTEIL

Professeur de Clinique Médicale
Doyen de la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Vous m'avez accueilli comme
Interne dans votre service avec
une bienveillance plus grande en-
core que celle dont vous êtes cou-
tumier.*

*Votre clair enseignement a gran-
dement contribué à mon éduca-
tion clinique ; vous m'avez donné
le meilleur de votre science.*

*Je vous prie de trouver ici l'ex-
pression de ma profonde recon-
naissance et de mon très respec-
tueux attachement.*

A Monsieur le Docteur HERMANN

Agrégé de Physiologie
Décoré de la Croix de Guerre

*Sans votre aide si dévouée je
n'aurai pu réaliser nombre d'expé-
riences rapportées dans ce mémoi-
re. Ne ménageant ni votre temps
ni votre peine, vous m'avez guidé
pas à pas.*

*En vous exprimant mon affec-
tueuse gratitude, je souhaite vive-
ment continuer à travailler avec
vous dans l'atmosphère cordiale et
familiale du Laboratoire.*

A Monsieur le Docteur COURRIER

Agrégé d'Histologie
Décoré de la Croix de Guerre

Hommage respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1921-22	Clinique chirurgicale ..	Prof ^r VINCENT.
—	Médecine générale	Prof ^r SOULIÉ.

Externat

1922-23	Clinique chirurgicale infantile	Prof ^r CURTILLET.
—	Clinique dermatologique et syphiligraphique ..	Prof ^r RAYNAUD.

Internat

1923-24	Médecine générale	D ^r PÉLISSARD.
—	Clinique chirurgicale ...	Prof ^r COSTANTINI.
1924-25	Chirurgie générale, gynécologie	D ^r GOINARD.
—	Médecine générale	D ^r DUMOLARD. D ^r LEMAIRE.
1925-26	Clinique médicale	Prof ^r ARDIN-DELTEIL.
—	Clinique dermatologique et syphiligraphique...	Prof ^r RAYNAUD.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A Monsieur le Docteur CHABROL

Chef des Travaux de Physiologie

Dont j'ai toujours admiré la virtuosité expérimentale. Je lui suis particulièrement reconnaissant de m'avoir initié à des techniques qui m'ont permis de mener à bien de difficiles recherches.

A Monsieur le Docteur Georges PÉLISSIER

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

Jamais je n'oublierai le charme et l'élégance de ses conférences d'Internat.

A MES AMIS

INTRODUCTION

La question de la « transmission humorale des effets de l'excitation nerveuse » est à l'ordre du jour. La discussion qui a suivi l'exposé du rapport de H. FREDERICQ à la réunion plénière de la Société de Biologie, le 27 mai 1927, montre bien quel intérêt lui accordent les chercheurs.

Le premier argument expérimental, vraiment décisif, en faveur de cette conception nous a été fourni par l'étude des relations physiologiques entre le splanchnique et l'adrénaline. Le nerf délègue à une substance chimique, déversée dans le sang sur son ordre, le pouvoir de déclencher à distance toutes les activités fonctionnelles (vaso-constriction viscérale, spléno-contraction, glyco-sécrétion, intestino-inhibition...) qu'il sait d'ailleurs régir lui-même directement.

Mais cet exemple d'une symbiose neuro-hormonale est-il unique ? L'économie n'en offre-t-elle point d'autres plus ou moins analogues ?

Depuis six ans, LÖEWI de Graz, multipliant ses recherches sur le cœur de grenouille, s'est efforcé d'établir que les effets physiologiques, suscités par

l'excitation des nerfs extra-cardiaques, relèvent de la libération *in situ* de certaines substances qui passent dans le liquide de perfusion de l'organe en survie.

Ces expériences — dont certains physiologistes attendaient la solution du problème de l'excitation nerveuse — ont été reprises de tous côtés, sur les animaux les plus divers, avec des variantes plus ou moins heureuses. Mais il s'en faut que les résultats obtenus soient unanimement favorables à l'hypothèse dont ils devaient démontrer le bien fondé...

Sur les conseils et avec l'aide de notre Maître, nous avons repris l'examen de la question, et c'est le résumé de notre enquête critique et expérimentale que nous donnons dans ce travail inaugural.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE HISTORIQUE

Depuis 1921, le Prof. O. LÖEWI a publié dans les « *Archiv für die gesamte Physiologie* » une série de onze mémoires sous le titre général « Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung ». Ces travaux ont suscité un vif intérêt et provoqué de multiples expériences de contrôle.

L'expérience princeps a été réalisée sur le cœur de grenouille en survie. On introduit, par l'aorte, dans le ventricule une canule de Straub — simple pipette très courte mais de large diamètre (2 cm.) — et l'on y verse un centimètre cube de liquide de Ringer. Celui des vago-sympathiques qui se montre le plus excitable est placé à demeure sur des électrodes. Les battements sont enregistrés par la méthode de la suspension. Après plusieurs lavages du cœur, lorsque le Ringer renouvelé à diverses reprises n'entraîne plus de sang, on laisse séjourner dans la cavité ventriculaire (et la canule qui la surmonte) un premier échantillon de liquide (1 cc.) pendant 15 à 20 minutes; puis,

on le remplace par une même quantité de la même solution qu'on laisse *in situ* le même temps, mais en ayant soin, cette fois, d'exciter le vague. A la fin de l'excitation, ce deuxième échantillon est à son tour recueilli et le ventricule soigneusement lavé. Lorsque ce ventricule présente des contractions régulières, les deux liquides sont portés successivement dans sa cavité. Les effets qu'ils déterminent sont tout à fait différents : le premier « ne produit rien de plus que le Ringer frais » (1) ; le second, par contre, modifie les systoles en réduisant leur amplitude (effet inotrope négatif) (2) et parfois, mais très rarement, en ralentissant leur rythme (effet chronotrope négatif). Ces deux effets sont supprimés par addition d'une petite quantité d'atropine.

Si l'expérience qu'on vient de décrire est répétée sur le crapaud, en hiver, période de l'année où l'excitation du pneumogastrique engendre une accélération et un renforcement des battements cardiaques, c'est-à-dire des effets chronotropes et inotropes positifs, le liquide de perfusion acquiert pendant cette excita-

(1) O. LÆWI. — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CLXXXIX, pages 239-242.

(2) Rappelons que, depuis ENGELMANN, les fonctions du système neuro-musculaire du cœur sont généralement dénommées : chronotrope, inotrope, dromotrope, bathmotrope. Ces termes désignent respectivement : la fréquence des contractions cardiaques, leur puissance, leur rapidité de transmission du sinus aux oreillettes et au ventricule, leur aptitude à se produire plus ou moins facilement sous l'influence des excitations. Les nerfs extra-cardiaques interviennent sur ces diverses fonctions pour les modérer (vague) ou les intensifier (sympathique).

tion le pouvoir d'augmenter la hauteur des systoles ventriculaires. LÖEWI constate en outre que le cœur arrêté en diastole après réalisation de la VII^e ligature de Stannius (entre le sinus et l'oreillette) ne confère jamais pareil pouvoir au liquide qu'il contient. L'auteur conclut de ce premier groupe d'expériences que « par l'excitation des nerfs inhibiteurs ou accélérateurs on peut mettre en évidence dans le contenu (*Inhalt*) du cœur des substances possédant des caractéristiques d'action identiques aux effets de l'excitation des nerfs eux-mêmes » (3).

C'est cette transmission, assez inattendue, au liquide d'irrigation cardiaque des propriétés jusqu'ici reconnues aux nerfs vague et sympathique qu'on désigne du terme quelque peu ambigu de « *transport humoral de l'excitation nerveuse* ». L'expression n'implique pas que la substance chimique, support de telles propriétés, passe à l'état normal dans le sang et constitue réellement une sécrétion interne. LÖEWI s'est élevé contre une telle confusion que permettait, à vrai dire, la périphrase même qu'il a employée.

Ultérieurement LÖEWI, poursuivant ses expériences au cours de l'été, a remarqué qu'en cette saison l'excitation du vague, chez la grenouille, produit moins facilement l'arrêt du cœur, et que le « *contenu vagal* » est alors d'un pouvoir inhibiteur plus faible

(3) O. LÖEWI. — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenzirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CLXXXIX, pages 239-242.

qu'en hiver. Au contraire, chez le crapaud, l'action accélératrice, facile à obtenir en hiver, est remplacée, en été, par l'action inverse; et cependant le liquide de perfusion donne alors: soit des effets inhibiteurs (inotropes négatifs) peu marqués, peu durables; soit, le plus souvent, des effets de renforcement (inotropes positifs). Lœwi estime que cette contradiction s'explique par l'excitation simultanée de fibres antagonistes, modératrices et renforçatrices, présentes côte à côte dans le vago-sympathique des batraciens. Il appuie sa manière de voir sur les faits suivants:

1° Chez la grenouille, quand l'excitation du nerf vague engendre l'inhibition, le transport du liquide contenu dans le cœur provoque une réduction de la hauteur des contractions. Mais, sous l'influence de l'atropine, l'effet change du tout au tout, et c'est une augmentation de l'amplitude des battements qu'on obtient. Cette augmentation est due, d'après Lœwi, à une substance sympathique qui manifeste sa présence quand la substance vagale est mise hors de cause par l'alcaloïde de la belladone.

2° Chez le crapaud, il arrive parfois que, si l'excitation du tronc vago-sympathique produit un arrêt complet des systoles, on observe néanmoins un transport d'effet renforçateur pur (inotrope positif). Lœwi suppose que l'excitation nerveuse libère « une substance accélératrice prédominante et que la proportion des deux substances, vagale et sympathique, dans le liquide de perfusion ne correspond pas à l'intensité de leur production, ni à leur concentration dans le cœur lui-même. »

3° Pour réaliser le transport exclusif de l'action vagale il faut mettre hors de cause le sympathique ; ce qu'on obtient facilement par addition au Ringer de tartrate d'ergotamine. Il est d'ailleurs indispensable ajoute LÖEWI, que l'excitation du vague ait engendré un effet non seulement chronotrope négatif, mais inotrope négatif. Dans ces conditions, le Ringer ergotaminé qui a séjourné dans le cœur battant d'un rythme normal ne modifie pas l'amplitude des pulsations ; mais, si le cœur a subi l'effet de l'excitation du vague, ce même liquide possède une action inotrope fortement négative que supprime l'atropine.

4° LÖEWI rapporte en outre que, pendant l'hiver, l'excitabilité des accélérateurs de la grenouille est moindre que celle du vague : les excitations faibles donnent régulièrement un effet inotrope négatif, les excitations fortes un effet inotrope positif. Il est donc possible, en opérant dans ces conditions, d'obtenir la substance vagale pure, sans recourir à l'adjonction d'ergotamine au liquide de perfusion. Or, le « contenu cardiaque » manifeste, dans le premier cas, une action vagale exclusive ; dans le deuxième cas, une action à prédominance sympathique.

5° Dans certains cas, l'essai du liquide de perfusion provenant d'un cœur soumis à l'excitation du vague donne sur le cœur réactif une courte réaction d'inotropie négative, suivie d'une phase d'inotropie positive. Ce résultat s'explique également par la présence de deux substance dont l'une, vagale, manifeste une action immédiate, mais se consomme très rapidement ;

— dont l'autre, sympathique, n'agit qu'après un certain retard, mais de façon plus durable. Dans ce cas, l'addition d'atropine au liquide de perfusion, supprime la phase vagale, mais laisse apparaître, après un certain temps perdu, la phase accélératrice.

Ces résultats expérimentaux mettent en évidence la possibilité d'un transport d'actions surtout, mais non exclusivement, inotropes. Lœwi a constaté en effet que si on excite fortement le vague, les accélérateurs étant paralysés par l'ergotamine, le liquide intra-cardiaque acquiert un important pouvoir dromotrope et chronotrope négatif, sans doute parce qu'il s'enrichit alors plus que d'ordinaire en substance vagale.

En somme, cette substance entraîne des effets soit inotropes, soit chronotropes négatifs suivant son degré de concentration et suivant la sensibilité du cœur réactif.

Par tout ce qui précède, on voit combien de facteurs — dont certains échappent à l'action du physiologiste — peuvent influencer sur le résultat final de telles expériences. Les conditions de réussite peuvent être ainsi résumées :

« 1° L'excitation du pneumogastrique doit donner d'une façon prépondérante une action inotrope négative.

2° La quantité de liquide de perfusion qui se trouve au contact du cœur pendant l'excitation doit être

minime pour que les substances libérées par cette excitation puissent atteindre une concentration suffisante.

3° Le cœur employé comme réactif des liquides recueillis doit être assez sensible.

4° Les substances libérées par l'excitation des filets accélérateurs du pneumogastrique ne doivent pas être en quantité suffisante pour masquer les effets des substances cardio-modératrices » (CARDOT) (4).

*
**

LOEWI s'est en outre inquiété de poser, sinon de résoudre, le double problème du lieu d'action et de la nature des substances en jeu dans ses expériences.

Poursuivant ses recherches avec la collaboration de NAVRATIL, il a tenté d'abord de préciser quelle sorte d'antagonisme l'atropine et la nicotine exercent à l'égard de la substance vagale. L'alcaloïde de la belladone ne serait pas un poison des terminaisons des nerfs modérateurs cardiaques. Si l'excitation du vague, en effet, ne ralentit plus le rythme d'un cœur atropiné, toutefois le liquide de perfusion présent dans l'organe pendant cette excitation, puis transporté dans un autre cœur, provoque un effet vagal. C'est pour l'auteur la preuve que l'atropine entrave seulement

(4) M. H. CARDOT. — Le transport humoral de l'excitation d'après les recherches de LOEWI, *Lectures commentées de monographies et revues étrangères de Biologie*, Chahine, Paris, 1926, fasc. 1.

l'action, mais non la formation de la substance vagale. Et celle-ci intervient vraisemblablement sur les fibres post-ganglionnaires ; car la nicotine (dont l'action paralysante s'adresse comme on sait spécifiquement aux synapses) supprime, à l'exemple de l'atropine, l'effet modérateur de l'excitation du nerf vague, tout en laissant persister l'action de la substance vagale.

Quant à sa nature, cette substance ne saurait être identifiée aux ions K ou Ca, puisqu'elle est détruite par l'incinération qui épargne ces corps. Ce n'est pas non plus de la choline (car l'acétylation n'en renforce pas les effets), mais un produit plus actif, peut-être de la neurine. En tout cas, substances sympathique et vagale sont des corps organiques.

Elles sont sans doute détruites par un processus de nature fermentaire : LÖEWI et NAVRATIL aboutissent à cette conclusion, du fait que la substance vagale disparaît en présence d'un extrait de cœur, sauf quand celui-ci a été chauffé à 56°.

Tels sont, brièvement rapportés, les résultats obtenus par LÖEWI et ses collaborateurs. Une notion essentielle s'en dégage : l'identité des actes physiologiques engendrés par l'excitation des nerfs vague et sympathique, puis par le liquide de perfusion présent, pendant l'excitation nerveuse, dans les cavités cardiaques. Il est difficile de ne pas accorder à de telles substances tout ou partie de l'effet fonctionnel observé lors de la mise en jeu des nerfs du cœur chez l'animal intact.

*
**

A vrai dire, l'hypothèse qui fait jouer un rôle important à l'intervention de certains éléments chimiques dans le mécanisme intime de l'inhibition n'était pas absolument nouvelle.

BOTTAZZI, dès 1896 avait signalé que le potassium agit sur le cœur comme le nerf pneumogastrique ; HOWEL (1905-06) émit alors l'idée que ce métal est indispensable à la production de l'inhibition : le supprime-t-on dans le liquide de perfusion, rapidement on constate un affaiblissement, puis une perte totale de l'action d'arrêt du vague sur les cavités cardiaques ; par contre, l'élévation de son taux intensifie les effets inhibiteurs du nerf excité. De ces faits, HOWEL conclut que c'est à la libération du potassium présent dans le myocarde que le vague doit son pouvoir inhibiteur. Peu après, avec DUCKE (1908), il rapportait qu'un liquide circulant dans le cœur, pendant une excitation du vague, s'enrichit en potassium.

Cette conception a suscité de nombreuses recherches de contrôle : tandis que ZONDEK (1920), BOUKAERT (1921), SCHEINFINKEL (1924) s'y sont ralliés, PACHON et BUSQUET (1907), HEMMETER (1914) n'ont pu expérimentalement la confirmer. C'est au calcium que PACHON et BUSQUET attribuent le rôle essentiel. On sait depuis SCHIFF qu'un cœur irrigué avec des solutions isotoniques de sels de sodium, en circulation perdue, n'obéit bientôt plus à l'action du vague. Le liquide a privé le tissu des ions nécessaires au jeu des actes

inhibiteurs et ces ions sont représentés, non par le potassium, mais par le calcium. En effet, l'addition à la solution chlorurée sodique de doses infimes de calcium rend au vague son excitabilité. BUSQUET et PEZZI ont constaté ultérieurement que cette excitabilité s'exagère chez le chien par injection intra-veineuse de chlorure de calcium. HAGAN et ORMOND (1913), KOLM et PICK (1921) contrairement à MINES (1911) et à Mlle BRINE (1917) adoptent les mêmes conclusions.

Enfin ZWAARDEMAKER (1920) admet que l'efficacité du potassium lui vient de sa radio-activité : ce métal peut être en effet remplacé par tout autre corps équi-radio-actif.

Les expériences de LÖEWI avaient été préparées par toutes ces recherches. Depuis, elles ont été reprises sous des formes variées et chez des animaux différents par nombre d'auteurs ; les uns retrouvent les résultats expérimentaux, fondements de l'hypothèse d'un transport humoral de l'excitation nerveuse ; les autres, par contre, ne peuvent les reproduire ou bien en contestent la signification.

Travaux confirmatifs

Nous exposerons successivement ces travaux en adoptant un ordre fondé plus encore sur l'analogie des techniques que sur la date de publication des mémoires.

POPPER et RUSSO (1925) répètent les expériences de LÖEWI sur le cœur de grenouille, isolé ou *in situ*, et

admettent la réalité du transport humoral des effets chronotropes inverses de l'excitation du vague et des accélérateurs ; ils avouent cependant que leurs résultats sont inconstants, sans doute en raison de la mise en jeu simultanée des nerfs antagonistes.

ATZLER et MÜLLER (1925) par une technique un peu modifiée obtiennent sur la grenouille des résultats analogues.

PLATTNER (1926), opérant sur la grenouille, retrouve aussi les faits annoncés par LÖEWL, du moins quand le cœur est irrigué par une solution de Ringer ; mais il constate que le transport humoral de l'excitation fait défaut quand on utilise, comme liquide de perfusion, du sang défibriné de grenouille ou de mammifère.

Pour éviter toute modification hydro-dynamique éventuelle au cours des manipulations, TEN CATE (1924) a soin de disposer deux cœurs de grenouille en série ; l'aorte du premier est relié à la veine cave du second et sur le trajet se trouve interposé un petit réservoir qui assure l'irrigation sous pression constante du deuxième cœur. L'auteur constate ainsi que les effets inotropes et chronotropes négatifs provoqués sur le premier cœur par excitation du vague se reproduisent sur le second, de façon d'ailleurs inconstante (7 fois sur 22) ; ce qui s'expliquerait par le manque de sensibilité du cœur réactif à l'hormone vagale. Il constate de plus que le liquide de perfusion recueilli pendant une phase d'excitation du vague manifeste une action stimulante sur l'intestin de grenouille.

TEN CATE, s'inspirant des travaux de LE HEUX, de LOEWI, d'HOWEL, d'ASHER, pense que pendant l'excitation du vague, le potassium, la choline, ainsi que des substances voisines peuvent être mis en liberté, et contribuer aux résultats qu'on observe.

H. FRÉDÉRICQ (1925) expérimente aussi sur deux cœurs de grenouille en série. Quand il excite le vague du premier cœur, il constate que la chronaxie du deuxième diminue. A cette première donnée il ajoute la suivante : le cœur de grenouille (ou de tortue) mis en état d'inhibition confère au Ringer qui l'irrigue la propriété de réduire la chronaxie, donc d'augmenter l'excitabilité du cœur réactif. Par là, le physiologiste de Liège démontre que le pouvoir bathmotrope du pneumogastrique peut-être transmis au contenu cardiaque.

KAHN (1926) vérifie à son tour le transport humoral des effets de l'excitation du vague. Il emploie une canule de Straub assez large et bifide qui permet d'irriguer simultanément deux cœurs de grenouille avec le même liquide. Lorsqu'il excite le vago-sympathique de l'un des cœurs, il constate une diminution de l'amplitude des battements du deuxième, toute modification de pression exclue. Mais jamais par cette technique il n'a constaté de modifications chronotropes du rythme sur le deuxième cœur. Cet échec est peut-être attribuable au fait que, dans le dispositif adopté, le sinus échappe à l'action du liquide vagal. Or ne serait-ce pas sur ce sinus que doit agir la substance

active pour se montrer efficace ? KAHN reprend donc ses expériences en se servant d'une canule à trois embouts ; un cœur sera inhibé par faradisation des vagues, les deux autres serviront de réactif, l'un d'eux recevant le liquide vagal, non par l'aorte, mais par le sinus. Mais l'auteur n'a pas obtenu de ce dispositif expérimental les résultats qu'il en escomptait ; aussi se propose-t-il de reprendre ultérieurement ses recherches.

SAMOJLOFF (1927), en utilisant la canule de Kahn à deux embouts à laquelle sont fixés deux ventricules de grenouilles irrigués par le même liquide de Ringer constate que, si l'on inhibe par excitation du vague le premier de ces cœurs, le second présente des modifications de la forme de son courant d'action identiques à celles observées pendant la faradisation du vague : l'ondulation T devient négative ou tout au moins diminue d'amplitude. C'est là, pour l'auteur, une preuve nouvelle en faveur du transport humoral de l'excitation nerveuse.

M. CHIBA (1926) ayant remarqué qu'une excitation du vague est plus efficace sur un cœur de grenouille qui bat à vide que sur le même cœur perfusé au Ringer, pense que cette différence s'explique par la dilution et l'entraînement de la substance vagale dans le second cas.

Certains auteurs ont recherché quels rapports éventuels pourraient bien exister entre les caractères physico-chimiques du liquide de perfusion et ses propriétés cardio-modératrices.

Ainsi BRINKMAN et VAN DAM (1923) ont noté que la tension superficielle se montre diminuée dans un perfusât à propriétés vagues ; augmentée dans ce même liquide à propriétés sympathiques.

ATZLER et MÜLLER (1925), constatant que l'énergie des contractions du cœur varie avec le pH du liquide d'irrigation, supposent que c'est à des variations de son alcalinité que le Ringer, présent dans le cœur pendant l'excitation des nerfs vague et sympathique, devrait ses propriétés.

LAMBRECHTS pense que la stimulation du bout périphérique du tronc vago-sympathique de la grenouille modifie la composition du liquide intra-cardiaque de perfusion ; un muscle strié de grenouille s'imbibe plus rapidement dans un sérum qui a irrigué le cœur pendant la faradisation du vague que dans celui provenant de l'organe en activité normale.

Ajoutons enfin que certains expérimentateurs ont étudié les effets qu'exerce le « liquide vagal », non plus sur le cœur, mais sur des viscères abdominaux. Ce liquide manifesterait une action excito-motrice sur l'estomac [BRINKMAN et VAN DAM (1922)] et sur l'intestin [TEN CATE (1922)].

Les travaux que WITANOWSKI a poursuivis dans le laboratoire de LOEWI méritent une place à part, du fait que l'auteur a recherché la substance active libérée pendant l'excitation du vague, non plus seulement dans le liquide de perfusion ventriculaire, mais dans

le tissu myocardique même. Il a préparé des extraits alcooliques provenant les uns de cœurs normaux, les autres de cœurs préalablement mis en état d'inhibition ; il a obtenu avec les deux sortes d'extrait une action vagale typique, le second donnant cependant un résultat trois à quatre fois plus accusé.

*
**

On devait logiquement tenter de répéter chez le mammifère les expériences qui, effectuées chez la grenouille, semblent montrer qu'il existe des substances vagale et sympathique.

On a opéré de deux façons différentes : le sang étant prélevé dans la circulation générale d'un animal dont on excitait le pneumogastrique, on en éprouvait les propriétés cardio-modératrices éventuelles tantôt sur un cœur de grenouille, tantôt sur un cœur de mammifère. Nous formulerons plus loin les réserves qu'appellent ces recherches faites en excitant un nerf de distribution aussi étendue que le pneumogastrique. Analysons d'abord les résultats obtenus.

POPPER et RUSSO (1923) perfusent des cœurs de grenouille avec du sang défibriné de lapin ; si ce sang est recueilli en dehors de toute excitation du vague, il ne modifie ni le rythme, ni l'amplitude des systoles ; s'il a été prélevé pendant l'inhibition cardiaque il peut donner « une diminution très franche de la fréquence du cœur. »

OLIVEIRA FRIAS (1926) réalise des expériences analogues avec le sérum de chien et obtient — d'ailleurs de façon inconstante — des résultats identiques.

C'est DUSCHL (1923) qui le premier, semble-t-il a étudié l'effet du sang prélevé par ponction du cœur pendant une excitation du vague chez le Chat et le Lapin, en le réinjectant immédiatement dans la veine jugulaire externe d'un animal de même espèce. Il a constaté une chute de pression et un ralentissement cardiaque. Les réactions se manifestent assez lentement et disparaissent progressivement. Si le sujet donneur est atropiné, le sang qu'il fournit pendant l'excitation (inopérante) de son vague, suscite, par contre, après un temps perdu de trente secondes, une élévation de pression et une accélération cardiaque. De ces faits DUSCHL conclut à la présence, chez le chat et le lapin, de substances vagale et sympathique.

BRINKMAN et J. DE VELDE (1925) trouvent également que le sang recueilli chez le Lapin par ponction du cœur pendant l'excitation du vague, diminue nettement la fréquence des systoles chez les témoins auxquels on l'injecte. Ces auteurs signalent que ce sang présente certaines modifications physico-chimiques, notamment une réduction de sa tension superficielle.

DUSCHL et WINDHOLZ (1923) placent deux rats en parabiose, excitent le vague de l'un d'eux, et découvrent chez l'autre un ralentissement des battements cardiaques ; cette action s'établit rapidement, disparaît lentement. Si on excite alors le vague de l'animal réac-

tif, on observe une addition d'effets, telle que la fréquence peut se réduire au cinquième de sa valeur antérieure.

Cependant ZUNZ et GOVAERTS (1924), par leur méthode de saignée-transfusion croisée entre deux chiens, trouvent que l'excitation du vague confère au sang des propriétés hypotensives et cardio-accélératrices.

GAUTRELET, à l'occasion de la communication des précédents auteurs, a rapporté — à la séance plénière de la Société de Biologie de mai 1927 — un fait analogue. Prudemment ZUNZ et GOVAERTS estiment que ces résultats ne constituent pas une preuve décisive en faveur de l'existence d'une substance cardio-modératrice : « il est impossible pour le moment, écrivent-ils, de dire dans quelle mesure l'hypotension de l'animal réactif est en relation avec les phénomènes cardiaques survenant sous l'influence du sang « vagal » puisque, même chez le lapin, nous n'avons pu mettre en évidence un ralentissement net du cœur au cours de la chute de pression constatée chez l'animal réactif. »

PLATTNER (1926) donne une revue critique judicieuse des travaux publiés sur la substance vagale ; il remarque notamment que toutes les expériences où l'on utilise le sang artériel prélevé chez le mammifère au cours d'une excitation du vague sont peu susceptibles d'apporter une solution satisfaisante au problème. Une telle manière d'opérer ne permet en effet d'obtenir qu'une « hormone » vagale à coup sûr très

diluée; et d'autre part, l'excitation du bout périphérique du vague, en admettant qu'elle livre une substance d'origine cardiaque, met peut-être également en circulation des produits de sécrétion provenant des organes abdominaux innervés par ce nerf. Pour écarter ces objections l'auteur a soin de prélever le sang dans le sinus coronaire même, par la méthode de MORAWITZ-ZAHN, et de le réinjecter dans l'oreillette gauche d'un animal témoin. Or ce sang, qu'il soit recueilli avant ou pendant l'excitation du vague, ne contient pas de substance cardio-modératrice. PLATTNER prépare alors des extraits alcooliques de myocarde de mammifère et en étudie les propriétés éventuelles sur le cœur de grenouille. Six fois sur six, il constate ainsi que l'extrait de muscle cardiaque (de chien, de chat) possède des propriétés vagales beaucoup plus accusées (de deux à six fois) quand l'extrait provient d'un cœur préalablement soumis à l'excitation du pneumogastrique. Ces propriétés s'atténuent ou disparaissent par addition de sang. Par ces expériences, PLATTNER estime avoir démontré qu'une substance vagale existe bien chez les mammifères, qu'elle passe dans le sang, mais qu'elle y perd rapidement ses propriétés. Il explique ainsi l'échec des tentatives faites pour la mettre en évidence dans ce liquide.

GRANIT et VON BONSDORFF (1927) transportent dans le cœur de grenouille le liquide de Locke qui a irrigué un cœur de lapin et constatent que ce liquide, s'il a été recueilli pendant une excitation du vague, peut

provoquer un effet inotrope négatif *persistant*. Les auteurs admettent que, chez le lapin, l'excitation du vague a des effets humoraux plus marqués que chez la grenouille, parce que ces effets ne sont pas neutralisés par la libération de substances accélératrices.

Récemment RYLANT a fourni une contribution importante à l'étude du transfert humoral de l'excitation nerveuse. L'auteur fait circuler du Ringer-Locke dans un cœur isolé (de chat ou de lapin) et constate que l'excitation des nerfs vague ou sympathique confère à ce liquide des propriétés cardio-modératrices ou cardio-accelératrices. Ainsi en témoignent les changements enregistrés dans les contractions d'un second cœur réactif, placé sous le premier, de manière à être irrigué par le liquide même qui s'en échappe goutte à goutte.

Voici les principaux résultats observés. Lorsqu'on excite le pneumogastrique du cœur donneur, le deuxième cœur, dit récepteur, présente exceptionnellement un ralentissement de son rythme, plus fréquemment une diminution de l'amplitude de ses contractions, un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, une réduction de la chronaxie du myocarde. Par atropinisation de ce cœur récepteur, ces effets sont supprimés. — L'excitation du sympathique du cœur donneur détermine l'accélération du rythme et l'augmentation de l'amplitude des battements du cœur réactif. L'ergotamine ajoutée au liquide de perfusion supprime ces effets. Il est singulier de constater que dans quelques expériences où l'excita-

tion du vague n'entraîne sur le cœur donneur aucune modification du rythme ou de l'amplitude des systoles ventriculaires, le liquide d'irrigation n'en provoque pas moins sur le cœur récepteur des effets modérateurs.

ZUNZ et LA BARRE ont heureusement complété les recherches de RYLANT en utilisant le liquide de perfusion, normal ou vagal, que leur fournissait cet auteur. En injectant ces liquides chez un chat à circulation réduite au train antérieur (par anastomose de l'aorte abdominale avec la veine cave), ils ont constaté que le liquide vagal détermine des modifications chronotropes ou inotropes négatives, quelquefois de la fibrillation, alors que le liquide normal reste sans effet. Ils ont vu de plus qu'un liquide vagal actif commence à perdre ses propriétés cardio-inhibitrices deux minutes après qu'on lui ajoute un peu de sang.

Il nous reste à parler enfin des expériences où on a utilisé, comme réactif de la substance vagale, non plus le cœur, mais l'intestin et l'estomac.

JENDRASSIK rapporte que le liquide de perfusion d'un cœur de lapin, prélevé pendant une excitation du vague, provoque, sur un segment d'intestin (de lapin) qu'on y plonge, un renforcement des mouvements. Des extraits d'oreillette fraîchement préparés seraient d'ailleurs doués des mêmes propriétés à l'égard du même test, ce qui laisse croire qu'une partie, tout au moins, de la substance vagale est préformée et simplement

mise en liberté lors de l'excitation du vague. Les expériences de cet auteur rappellent celles de WITANOWSKI et PLATTNER.

BRINKMAN et VAN DE VELDE, prélèvent du sang carotidien chez le lapin pendant une excitation du vague, le réinjectent aussitôt dans une veine marginale de l'oreille d'un congénère et constatent chez celui-ci une augmentation des contractions de l'estomac, alors que la même quantité de sang, prélevée en dehors de toute excitation du vague, engendre un léger effet inhibiteur.

GRANIT et VON BONSDORFF, chez le lapin, excitent le vague au cou après l'avoir sectionné au dessous du cœur. Ils provoquent ainsi l'arrêt du cœur et enregistrent une légère augmentation d'intensité des contractions de l'estomac ; l'effet est bien inférieur à celui obtenu quand les vagues sont intacts, mais semble pourtant montrer que des « substances vagues » sont mises en liberté dans la circulation.

Les auteurs ne se sont pas préoccupés de préciser la part qui pourrait revenir, dans ces effets gastromoteurs, aux variations mêmes de la pression qu'engendre fatalement le ralentissement ou l'arrêt du cœur (5).

(5) Notons que des expériences identiques ont été antérieurement effectuées chez le chien par TOURNADE et CHABROL, d'ailleurs dans un tout autre but. Elles ont montré que l'excitation des vagues au cou, si les nerfs ont été sectionnés dans le thorax, donne un effet non plus intestino-moteur, mais exclusivement intestino-inhibiteur. Cet effet coïncide avec la

Travaux infirmatifs

S'il s'est trouvé nombre d'auteurs pour confirmer les résultats expérimentaux et adopter les conceptions de LÖEWI, il nous faut maintenant constater que les contradicteurs, non plus, n'ont pas manqué.

Bien avant que LÖEWI entreprit ses recherches, HEMMETER (1914) avait soumis à vérification la théorie de HOWEL. Dans ce but il avait établi une circulation croisée entre deux chiens de mer. L'excitation du vague du premier animal n'entraîna aucune modification dans le rythme du cœur du deuxième. D'après cette expérience, le transport humoral des effets de l'excitation du vague paraissait très douteux.

ASHER — qui, dès 1909-1910, avait imaginé une hypothèse analogue à celle de LÖEWI pour expliquer l'action des nerfs cardiaques, sans réussir à l'étayer de faits expérimentaux probants, — a formellement critiqué la valeur des faits publiés par le physiologiste de Graz. Il note que, dans ses propres expériences, on obtient la production d'effets inotropes ou chronotropes négatifs par le simple fait de verser dans le cœur réactif du Ringer frais. Le « contenu cardiaque », recueilli après

reprise des battements cardiaques et plus précisément la phase d'hypertension post-dépressive que ces physiologistes attribuent à une décharge d'adrénaline correctrice de la forte hypotension subie par l'animal du fait de l'arrêt de son cœur. (Cf. les tracés très démonstratifs publiés par notre Maître dans la thèse de Mlle PERRIN-TERRIN : Contribution à l'étude de l'innervation extrinsèque de l'intestin grêle, Alger, 1926).

une excitation prolongée du vague, donne des résultats trop irréguliers pour qu'on soit en droit d'en tirer une conclusion ferme. Reprenant les expériences faites en 1918 par Mlle PANOWA dans son laboratoire, il constate que le liquide d'irrigation retiré d'un cœur de grenouille, dont le vague a subi une excitation d'une heure et demie, ne manifeste pas les propriétés qui révéleraient, à coup sûr, la présence d'une substance vagale.

Par contre, ASHER admet volontiers que le cœur libère dans ces conditions du potassium. Il se fonde sur l'expérience suivante : les systoles d'un cœur de grenouille qu'on irrigue avec du Ringer sans potassium diminuent assez rapidement d'amplitude ; elles reprennent toutefois leur valeur première si on poursuit la perfusion avec un Ringer privé de tout potassium, mais qui a séjourné dans un autre cœur de grenouille pendant une excitation du vague.

Tout récemment l'auteur est encore revenu sur la question du transport humoral de l'excitation nerveuse. Il a repris les expériences de KAHN, et comme cet auteur, il a utilisé une canule bifide qui permet d'alimenter deux ventricules de grenouille avec le même liquide. Mais il donne des résultats qu'il obtient une interprétation toute différente, pour les raisons suivantes :

1° Le cœur donneur est remplacé par une petite poche en caoutchouc de même dimension. Suivant que l'on comprime et relâche alternativement cette

petite poche, ou qu'on la laisse immobile, le cœur réactif ne présente aucune modification de son rythme ou manifeste au contraire des réactions inotropes négatives.

2° Dans un deuxième ordre de recherches, ce sont deux ventricules de grenouille qu'on fixe à la canule bifide de KAHN. On excite le vague du cœur donneur ; mais on évite que ce cœur reste immobile en portant directement sur lui des excitations rythmées. Dans ces conditions, bien que l'hormone vagale ait dû être libérée, le rythme du cœur réactif ne subit aucun changement. De tels résultats montrent bien la part qu'on doit réserver dans l'obtention des prétendus effets inotropes négatifs d'origine vagale à des facteurs hydro-dynamiques d'ordinaire méconnus.

3° Autre argument. Le seuil d'excitabilité du vague, attenant au cœur réactif, étant tout d'abord recherché, on a soin dans les excitations qu'on adresse au nerf de rester juste au-dessous. On excite alors, par surcroît, le vague du cœur donneur ; l'hormone vagale, ainsi libérée, devrait abaisser le seuil d'excitabilité du vague du cœur réactif et rendre efficace l'excitation adressée à ce nerf ; il n'en est rien.

NAKAYAMA, reprenant les expériences de LÖEWI, constate que le Ringer ergotaminé frais peut, à lui seul, engendrer des effets inotropes négatifs ; — comme la substance vagale. Il convient, dès lors, d'être très circonspect sur l'interprétation des résultats obtenus dans de telles conditions.

BOHNENKAMPF, sur le cœur de grenouille, n'a pu observer aucun effet de transport humoral de l'excitation vagale. L'auteur n'indique d'ailleurs pas le nombre de ses expériences de contrôle.

M. LAMBERT, L. HENNEQUIN et L. MERKLEN (1926) utilisent la technique d'irrigation du cœur de grenouille décrite antérieurement (1905) par l'un d'eux. Malgré des excitations efficaces du vague, le liquide de perfusion n'acquiert qu'exceptionnellement le pouvoir d'engendrer des effets inotropes négatifs. Les variations de l'amplitude des battements, lorsqu'on en observe, se font dans un sens quelconque.

Reprenant ultérieurement leurs expériences, mais avec une canule à trois embouts, ils constatent que le liquide vagal peut donner des effets inotropes négatifs, conformément à ce qu'affirme LÖEWI, mais jamais d'effets chronotropes, bien qu'on prenne la précaution d'éviter l'exclusion du sinus. Les résultats sont indépendants de la nature du liquide d'irrigation dont on se sert, Ringer ou sang. On trouvera les recherches de ces auteurs rapportées dans la très consciencieuse thèse de ANTOINE (Nancy 1927).

J. ROSKAM (1927) rappelle certaines recherches exécutées par GARREY, L. FRÉDÉRICQ, lui-même, et dont les résultats sont contraires à la conception d'un transport humoral des excitations nerveuses. « Après section du faisceau de His, chez les mammifères, des connexions musculaires auriculo-ventriculaires chez les vertébrés inférieurs, l'excitation du bout périphé-

rique des pneumogastriques sectionnés dans la région cervicale, tout en conservant son effet chronotrope et inotrope négatif sur l'étage auriculaire du cœur, ne suspend pas les contractions ventriculaires, ni même n'en diminue la fréquence ou l'intensité. Dans ces conditions, suivant la théorie de la transmission neuro-humorale, le sang, qui passe de l'étage auriculaire à l'étage ventriculaire du cœur devrait contenir de la substance vagale. » L'argument est, de fait, embarrassant. On a tenté d'en atténuer la portée en supposant (RYLANT, H. FRÉDÉRICQ) que la substance n'engendre d'effet chronotrope qu'à la condition de pouvoir atteindre les régions initiatrices de l'automatisme, c'est-à-dire le sinus. Un ventricule isolé nerveusement de ce sinus ne pourrait donc présenter sous l'influence de la substance vagale que des modifications ino et bathmotropes, les seules qui relèvent d'une attaque directe de la fibre myocardique.

ENDERLEN et BOHNENKAMPF établissent des anastomoses croisées entre carotides et jugulaires de deux chiens, de manière à pouvoir réaliser la transfusion du sang d'un animal à l'autre. L'excitation du vague ou des accélérateurs d'un des sujets n'entraîne, dans ces conditions, aucun effet cardio-vasculaire chez l'autre.

J. F. HEYMANS et C. H. HEYMANS (1926), de leur côté, ont vainement cherché la preuve expérimentale, chez le mammifère, d'un transport humoral des effets de l'excitation des nerfs cardiaques. Ils réalisaient une

circulation croisée entre deux chiens en abouchant, au moyen de tubes en U paraffinés, l'extrémité cardiaque des artères carotides de chaque animal au bout cardiaque des veines jugulaires du congénère. L'équilibre des pressions obtenu, ils excitaient le nerf vague de l'un des chiens, en ayant soin de pincer l'anastomose qu'ils ne relâchaient que l'excitation terminée. Dans ces conditions la substance vagale aurait dû manifester sa présence dans le sang en ralentissant le cœur du chien réactif. Rien de tel n'a été observé.

Dans une deuxième série d'expériences, ces auteurs usant d'une technique qui leur est propre, ont interposé un cœur exporté de lapin sur la circulation carotido-jugulaire d'un autre lapin. Lors de l'excitation du vague du lapin perfuseur, il semble que le cœur perfusé devrait se ralentir : les résultats sont restés négatifs.

E. et P. GLEY (1926) partent de ce fait que, d'après PAWLOW, MORAT, le vague déclenche la sécrétion externe du pancréas ; ils estiment que si la substance vagale existe, elle doit exagérer l'écoulement du suc pancréatique. Ces auteurs excitent donc, au cou, le bout périphérique du vague préalablement sectionné dans le thorax ; mais ils ne constatent qu'un ralentissement de la sécrétion, attribuable sans doute à l'anémie de la glande par arrêt du cœur.

**
**

Tels sont les résultats contradictoires, et par là même assez déconcertants, des recherches entreprises

sur la transmission humorale de l'excitation des nerfs cardiaques (6).

Nous avons à notre tour tenté d'apporter quelque clarté dans cette obscure question, sans être bien certain d'y avoir réussi !

(6) C'est à dessein que nous avons passé sous silence, dans cet historique, les travaux exécutés au laboratoire de notre Maître et publiés dans les comptes rendus de la Société de Biologie. Ils trouveront tout naturellement leur place dans la suite de notre exposé.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Les expériences que nous avons effectuées pour vérifier s'il existe ou non un « transport humoral de l'excitation des nerfs extra-cardiaques » ont été poursuivies chez les batraciens (grenouille, tortue) et chez les mammifères (chien, chat).

Pour la commodité et la clarté de l'exposé nous classerons ces expériences d'après les animaux sur lesquels nous les avons réalisées. Dans un dernier chapitre nous tenterons de dégager la signification physiologique de la substance vagale.

Expériences sur la grenouille

L'expérience initiale de LÖEWI sur la grenouille a été répétée par divers expérimentateurs soit avec la technique même du pharmacologue de Graz, soit avec une technique similaire. Les physiologistes obtiennent, pour la plupart, les résultats annoncés, mais ne sont plus d'accord quand il s'agit de les interpréter. TEN CATE, POPPER et RUSSO, ATZLER et MÜLLER, PLATTNER, KAHN admettent la possibilité d'un transport humoral de l'excitation nerveuse ; par contre, LAMBERT, NAKAYAMA, BOHNENKAMPF et surtout ASHER, mettent en relief la grande relativité des résultats obtenus, le rôle prépondérant que jouent les modifications d'ordre hydro-dynamique et se demandent quelle est la véritable signification des résultats positifs constatés.

Les expériences mêmes de LÖEWI ayant provoqué de nombreuses discussions et suscité des interprétations variables, il nous a semblé indispensable de les répéter, d'autant plus qu'elles sont la base même sur laquelle repose la théorie du transport humoral de l'excitation nerveuse.

Technique

Nos recherches ont porté sur des grenouilles d'hiver (janvier, février, mars), en général petites (65 à 80 gr.), du genre *Discoglossus Pictus Orthomeiri*, les seules que nous eussions à notre disposition.

Après ouverture du thorax et mise à nu du cœur, nous lions successivement : la veine cave inférieure (le plus loin possible du sinus), les deux aortes. Les vagues sont alors recherchés, préparés. Nous sectionnons la grenouille au niveau du foie de manière à ne conserver que sa partie toute supérieure, que nous fixons sur une planchette. Dans le bulbe aortique incisé nous engageons une canule de Straub que nous poussons dans le ventricule au moment d'une systole ; on évite assez facilement la dilacération des valvules sigmoïdes, à la condition de diriger la canule vers la pointe du cœur sans forcer.

Le bulbe aortique est alors lié sur la canule. Celle-ci reçoit 1 cc. de Ringer que le ventricule mobilise à chaque systole. On renouvelle à plusieurs reprises ce Ringer de façon à réaliser le lavage de la cavité ventriculaire et à la débarrasser du sang qu'elle contient. On juge ce résultat obtenu quand le liquide reste absolument clair. Le vague le plus excitable est alors chargé sur deux électrodes. Les mouvements du cœur sont enregistrés par la méthode de suspension.

Enfin on a soin de maintenir toute la préparation dans une chambre humide.

Le Ringer employé a pour formule celle donnée par LÖEWI :

Na Cl	0,6 %
K Cl	0,01 %
Ca Cl ² + H ² O	0.02 %
NaH CO ³	0,05 %

Il est traversé par un courant lent d'oxygène.

Les excitations portées sur le vague avec un courant induit (primaire 4 volts, fréquence variable), duraient généralement 5 minutes. Leurs effets cardio-modérateurs se sont montrés inconstants, bien que nous ayons observé scrupuleusement les conditions indiquées par BUSQUET comme les plus propres à conserver l'excitabilité du vague (grenouilles bien nourries, vague non traumatisé, excitant optimum). Nous n'avons tenu compte que des expériences absolument correctes ; nous avons écarté toutes celles où les résultats restaient douteux pour des raisons diverses : diffusion du courant dans la préparation, excitabilité médiocre du vago-sympathique, fuite légère au niveau du cœur.

Les expériences se déroulaient suivant un plan identique à celui que LÖEWI avait adopté.

Résultats expérimentaux

Des multiples expériences que nous avons faites selon la technique même de LÖEWI, nous n'avons retenu que vingt-six, où les effets de l'excitation du vago-sympathique ont été nettement chronotropes négatifs (21 expériences), inotropes négatifs (17 expériences),

chronotropes positifs (2 expériences) ou enfin inotropes positifs (2 expériences). Sur deux crapauds (*Bufo Mauritanicus*) nous avons obtenu de l'excitation du nerf une inhibition du cœur.

Le transfert du liquide irriguant les cavités cardiaques pendant la réalisation de ces excitations nous a permis de retrouver la plupart des faits décrits par LOEWI : notons cependant que nous n'avons jamais observé le transport d'un effet chronotrope négatif.

1° Transport de l'effet inotrope négatif

Le liquide de Ringer, présent dans le ventricule de grenouille pendant une excitation du vague qui a produit une réduction de la hauteur des contractions, se montre susceptible d'engendrer, après transport sur le cœur réactif, le même effet inotrope négatif. L'expérience a été positive cinq fois sur neuf, en utilisant du Ringer pur ⁽¹⁾, et cinq fois sur huit avec du Ringer ergotaminé ⁽²⁾ (au 1/10.000)..

EXPÉRIENCE du 12 mars 1927. (TRACÉ I).

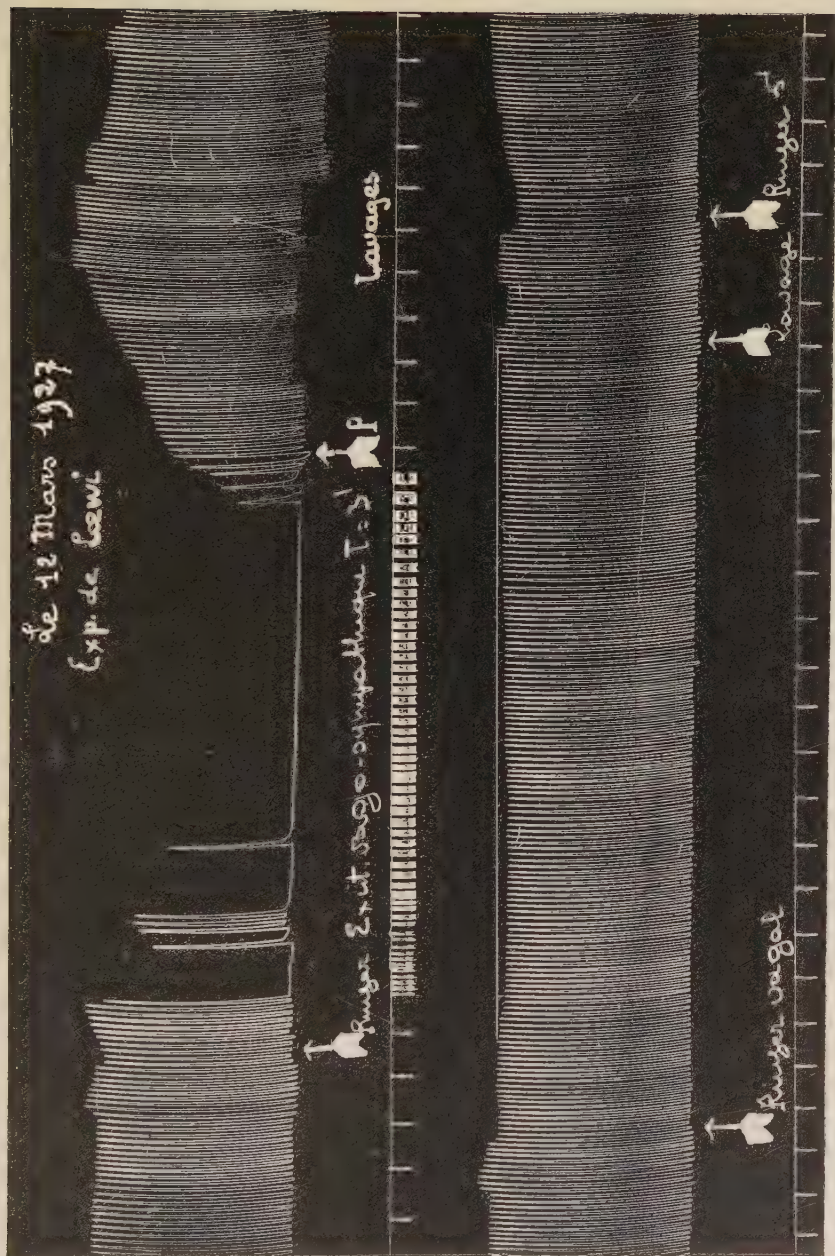
Cœur de grenouille irrigué avec du liquide de Ringer (3).

10 h. — $\frac{1}{2}$ cc. de liquide est laissé 5 minutes au contact du cœur, puis prélevé.

(1) Expériences du 24 février, 3 mars (2 exp.), 8 mars, 12 mars, 15 mars, 16 mars, 19 mars, 20 mars 1927.

(2) Expériences du 14 février, 3 mars, 8 mars (2 exp.), 11 mars, 12 mars, 16 mars et 22 mars 1927.

(3) Nous appellerons dans un but d'abréviation « liquide vaginal » le Ringer prélevé dans le ventricule après faradisation du



TRACÉ I. — Cœur de grenouille fixé sur canule de Straub. Le liquide de Ringer, présent dans le ventricule pendant l'excitation du vago-sympathique, apparaît doué d'un très faible pouvoir inotrope négatif.

10 h. 05. — $\frac{1}{2}$ cc. de liquide baignant la cavité ventriculaire, on excite le vago-sympathique d'une manière discontinue pendant 3 minutes. Le cœur s'arrête aussitôt et ne présente en 2 min. 45 sec. que quelques systoles d'amplitude très diminuée. Le cœur, au bout de ce délai tend à reprendre ses battements sur un mode très ralenti. On prélève le liquide dès que l'excitation cesse d'entraîner des modifications d'amplitude de la contraction. Lavage du ventricule à plusieurs reprises, entraînant chaque fois des modifications d'amplitude de la contraction du cœur.

10 h. . — Le premier liquide témoin (liquide de repos) ne produit aucun effet.

10 h. 18. — Le liquide de la période d'excitation du vague (liquide vagal) détermine, après 30 sec., un effet inotrope négatif très discret qui disparaît au bout de trois minutes environ.

10 h. 20. — Le liquide de repos, essayé de nouveau, ne produit aucun effet.

L'effet inotrope, ici transporté, est de très faible intensité, mais assez prolongé. Il offre les caractères que lui ont décrit LÖEWI, puis PLATTNER, KAHN, etc., il ne semble pas qu'on puisse l'attribuer, comme le veut ASHER, à des modifications hydro-dynamiques pour plusieurs raisons.

1° Le transport du « liquide de repos », pas plus avant qu'après l'essai du « liquide vagal », n'a eu semblable effet.

2° La réduction de hauteur des contractions n'est apparue que 30 secondes environ après l'introduction du « liquide vagal » dans la cavité ventriculaire.

vago-sympathique et, par opposition, « liquide de repos » celui recueilli en dehors de toute excitation nerveuse. Spécifions que le terme vagal ne préjuge nullement des propriétés acquises par le liquide.

3° Cet effet inotrope négatif s'est dissipé progressivement en 3 minutes ; alors que les modifications relevant d'une action hydro-dynamique, quand elles se manifestent, sont plus précoces et moins durables.

On peut donc admettre que cette expérience corrobore l'hypothèse de LÖEWI.

Plus significatifs sont d'ailleurs les résultats obtenus quand on paralyse les accélérateurs, en additionnant de tartrate d'ergotamine le Ringer de perfusion. Dans ce cas, l'effet inotrope négatif transporté apparaîtrait plus net.

EXPÉRIENCE du 12 mars 1927. (TRACÉ II).

Cœur de grenouille irrigué avec du Ringer ergotaminé à 1/10.000,

10 h. 45. — $\frac{1}{2}$ cc. de ce liquide est laissé dans le cœur pendant 5 min., puis est prélevé.

10 h. 50. — Une même quantité de Ringer frais est introduite dans le cœur, puis le vago-sympathique est excité (Bob. = 0) ; il y a production d'un effet inotrope et chronotrope négatif (16 systoles dans la seconde moitié du temps de l'excitation). Au bout de trois minutes on prélève le liquide, avant cessation de l'excitation. Lavage du ventricule.

11 h. — Le « liquide de repos » ne produit rien.

11 h. 05. — Le « liquide vagal » engendre après 30 sec. un fort effet inotrope négatif : sur le tracé, les systoles diminuent de presque un quart de leur hauteur. Au bout de 3 min., alors que cet effet inotrope négatif persiste encore, nous ajoutons au liquide de perfusion, 1 goutte d'une solution d'atropine au 1/2.000. Pendant 30 sec. le cœur présente quelques très minimes modifications de l'amplitude de ses battements, dues peut-être à la chute de la goutte de solution d'atropine dans la canule. Mais bientôt l'amplitude des systoles augmente et atteint rapidement sa hauteur initiale.

De 19 mars 27. Exp. de Lœvi (grenouille)

Ringer ergotaminé 5'

Ringer Erg. Extr. vago-sympathique T. 3

Lavage

Pi Ringer Erg. vagal

Igorte sol. atropine $\frac{1}{1000}$

TRACÉ II. — Cœur de grenouille fixé sur canule de Straub et perfusé avec du Ringer ergotaminé. Le liquide, présent dans le ventricule inhibé par l'excitation du vago-sympathique, se montre doué d'un pouvoir *inotrope négatif* que l'atropine fait disparaître.

Pour les mêmes raisons que celles énoncées à propos de l'expérience précédente, on peut admettre qu'il ne s'agit pas ici de modifications d'ordre hydro-dynamique. Notons l'effet remarquable de l'atropine qui, après un temps perdu de 45 secondes a neutralisé l'action du Ringer ergotaminé vagal sur la contraction du ventricule.

Ce résultat est tout à fait conforme à ceux publiés par LÖEWI.

Nous ne pouvons cependant passer sous silence les objections faites par NAKAYAMA (1925) relativement à l'emploi de Ringer ergotaminé ; le tartrate d'ergotamine entraîne la plupart du temps sur le cœur de grenouille, au moment de la mise en contact, des modifications d'amplitude des contractions identiques à celles qu'on attribue à la substance cardio-modératrice. Mais cette éventualité ne se vérifie que si l'on fait se succéder dans le ventricule des apports de liquide tantôt pur, tantôt ergotaminé. Si l'on a soin de laver le cœur avec du Ringer ergotaminé, les systoles se succèdent régulières, d'amplitude égale, malgré le renouvellement de ce liquide. Il nous semble donc que l'expérience ainsi conduite mérite qu'on la retienne.

Mais un autre point est discutable. L'atropine supprime l'effet inotrope négatif dû au liquide vagal (de même qu'elle paralyse le nerf vague). LÖEWI interprète ce fait comme une preuve nouvelle de l'existence dans ce liquide de substances cardio-modératrices. Il a même admis ultérieurement que l'alcaloïde de la belladone entraverait seulement l'action de ces substan-

ces sans en gêner la libération (4) pendant l'excitation du vague.

Or, l'addition d'atropine au Ringer ergotaminé frais que contient un ventricule muni d'une canule de Straub, détermine souvent une augmentation de la hauteur des battements cardiaques. Pourtant, dans ce cas, il ne peut s'agir de la mise hors de cause d'une substance vagale présente dans le liquide de perfusion. L'argument invoqué par LÖEWI à l'appui de sa théorie est donc assez fragile. L'expérience dans laquelle, après l'apparition d'un effet inotrope négatif réalisé progressivement, l'amplitude des systoles revient à sa hauteur première, sans qu'intervienne une agression physique ou chimique, semble plus probante et plus en rapport avec la notion de substance vagale.

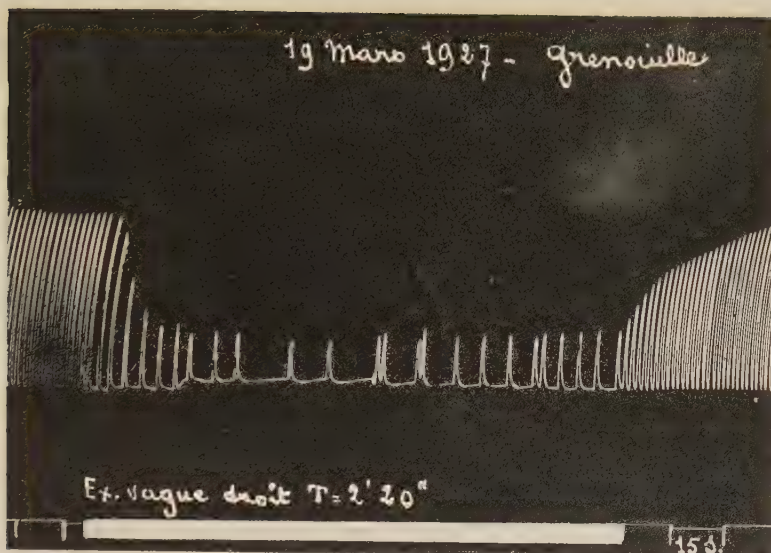
Dans les deux expériences que nous venons de rapporter il y a eu transport d'un effet vagal pur. Dans d'autres essais, le liquide de perfusion a donné des effets inotropes d'abord négatifs (effet vagal), puis positifs (effet sympathique). En voici un exemple.

EXPÉRIENCE du 19 mars 1927. (TRACÉ III et IV).

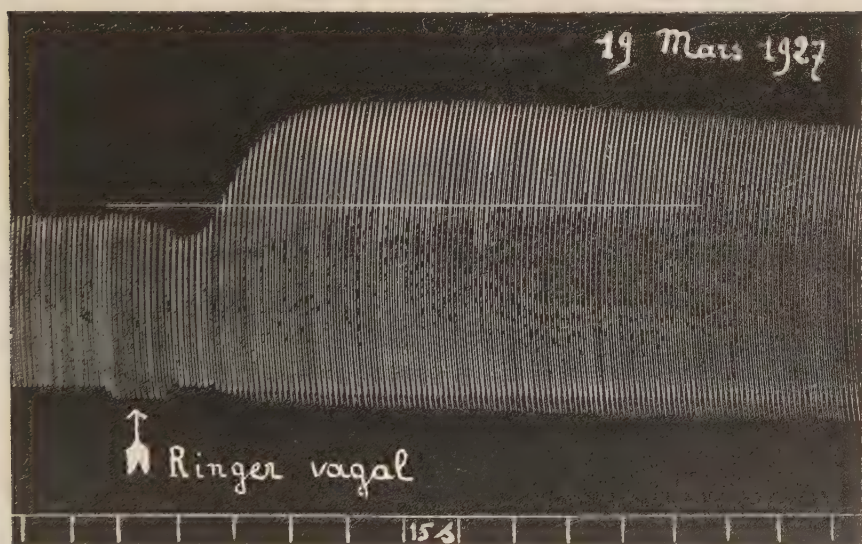
Cœur de grenouille irrigué avec du Ringer.

9 h. — Le liquide ayant séjourné 5 min. dans le cœur est prélevé, puis remplacé par une même quantité de Ringer. Pendant 2 min. 20 sec. le vago-sympathique excité produit une effet inotrope important (diminution

(4) Fait conforme aux recherches de CHAUCHARD (1925) qui pense que l'atropine agit, non sur les fibres inhibitrices du pneumogastrique, mais sur « l'organe d'aboutissement » dont la chronaxie est augmentée.



TRACÉ III



TRACÉ IV. — Cœur de grenouille fixé sur canule de Straub. Le liquide, présent dans le ventricule inhibé par l'excitation du vago-sympathique (Tracé III) se montre doué d'un fort pouvoir inotrope positif (Tracé IV).

des deux tiers de l'amplitude) et chronotrope net (les systoles passent de 32 à 6 par minute). Au moment où le cœur est sur le point d'accélérer son rythme on prélève le liquide.

9 h. 10. — Le « liquide de repos » ne produit rien.

9 h. 15. — Le « liquide vagal » produit tout d'abord et rapidement un effet inotrope négatif qui est de courte durée (10 sec. environ) et auquel fait suite un effet inotrope positif évident qui dure 7 minutes.

Ce résultat surprenant a été décrit par LÖEWI qui l'explique par la présence dans le liquide de deux substances dont l'une, vagale, manifeste une action immédiate, mais se consomme très rapidement; dont l'autre sympathique, n'agit qu'après un certain retard, mais de façon plus durable.

Il est difficile d'admettre qu'il s'agit ici du transport de l'effet sympathique qui, dit-on, peut apparaître après cessation de l'excitation du vague. Notre tracé montre bien qu'au moment de leur reprise, les battements cardiaques ont augmenté d'amplitude. Mais nous avons vu très souvent cette modification survenir après simple prélèvement du liquide intra-ventriculaire; on peut douter qu'il s'agisse là d'un effet sympathique légitime. Le fut-il, nous ferons remarquer que nous ne pouvions en obtenir le transport, puisque le prélèvement du Ringer était réalisé lorsqu'il se produisit.

On peut répondre avec LÖEWI, et l'argument a été repris par LAMBERT, que le pneumogastrique de grenouille contient non seulement des fibres vagales mais sympathiques, et que l'excitation d'un tel nerf peut

libérer simultanément des substances de propriétés antagonistes. C'est là une hypothèse évidemment soutenable, bien que difficile à vérifier. Comme notre Maître, le Professeur **TOURNADE** le faisait remarquer à la réunion de l'Association des Physiologistes d'avril 1927, « il n'en est pas moins surprenant de constater qu'une excitation du nerf, suivie d'effet inhibiteur franc, libère dans le même temps une substance douée d'un pouvoir inotrope positif. Ceci ne peut expliquer cela... »

L'expérience dont nous rapportons les tracés (III et IV) ne saurait d'ailleurs encourir les objections faites par **LOEWI** aux résultats qu'avait observés **ASHER**. On sait que le physiologiste de Berne, ayant obtenu de l'excitation du vague un effet chronotrope négatif évident, — mais sans réduction d'amplitude des contractions ralenties, — n'avait pu reconnaître ensuite le moindre effet vagal au Ringer présent dans le ventricule pendant cette excitation. **LOEWI** avait alors prétendu que l'acquisition de telles propriétés par le liquide de perfusion ne se vérifie qu'au cas où l'excitation du nerf a donné un effet inotrope négatif. Or c'est bien cet effet, à la fois chronotrope et inotrope négatif, que nous avons obtenu dans notre expérience. Nous avons d'ailleurs constaté nous même dans cinq autres essais (5) où l'effet de l'excitation s'était montré purement chronotrope négatif que le liquide transporté n'a

(5) Expériences du 14 février, 21 février, 24 février, 4 mars et 5 mars 1927.

manifesté aucune propriété cardio-modératrice (chronotrope ou inotrope).

Une telle constatation est singulière ; s'il est un cas où la substance vagale doit se présenter plus abondamment dans le liquide de perfusion, c'est bien, *a priori*, quand l'excitation du vague vient d'engendrer son effet maximum et le plus caractéristique : le ralentissement du cœur. Or c'est précisément alors que le « transport » du liquide ventriculaire se révèle sans aucune action et aboutit à un échec constant !

Nous avons d'ailleurs tenté de réaliser quelques expériences (six) sous une autre forme. Nous excitons le pneumogastrique quand le cœur ne contient pas de Ringer ; avant la fin de l'excitation, d'un coup de ciseaux le ventricule est sectionné et porté aussitôt dans 1 cc. de liquide de Ringer où on le triture et où on laisse macérer un moment. Si réellement, comme le soutient CHIBA, la substance vagale s'accumule dans le cœur quand celui-ci n'est pas perfusé, cette substance doit diffuser dans le Ringer où le cœur est mis à macérer ; cet extrait aqueux va donc vraisemblablement acquérir des propriétés cardio-modératrices ; un autre cœur, fixé sur une canule de Straub, sert de réactif. Mais, en opérant ainsi, nous n'avons jamais obtenu que des résultats négatifs. Une fois seulement l'amplitude des battements cardiaques a diminué, sans revenir à sa valeur initiale, même après addition d'atropine. Par contre nous avons obtenu à trois reprises un effet inotrope positif.

Ces expériences, dont le véritable déterminisme nous échappe, sont peu probantes.

2° Transport de l'effet inotrope positif

Nous avons très rarement obtenu de l'excitation du vago-sympathique un effet inotrope positif. Sur le crapaud, lui même, c'est un effet vagal franc que nous avons enregistré, bien que nous ayons effectué nos deux seuls essais en hiver, saison où l'excitation du pneumogastrique donne généralement, d'après LÖEWI, un effet sympathique.

Les deux seules expériences (6) où nous avons observé une action inotrope et chronotrope positive après excitation du nerf ne nous ont d'ailleurs pas permis de reconnaître au liquide intra-ventriculaire l'acquisition de propriétés sympathiques. Il nous est difficile de tirer des conclusions fermes d'un nombre aussi réduit d'observations. Il nous semble toutefois que l'effet cardio-accélérateur ne se transmet pas aussi facilement que LÖEWI le rapporte. Par contre, à deux reprises (7), nous avons transporté un effet inotrope positif, mais alors que l'effet de l'excitation avait été vagal ! Nous avons déjà examiné l'un de ces cas. Quant à l'autre il fut obtenu bien que nous eussions utilisé pour la perfusion du cœur du Ringer ergotaminé ; transport vraiment paradoxal puisque l'ergotamine est un paralysant électif du sympathique !

(6) Expériences du 21 et 22 février 1927

(7) Expériences du 19 et 22 mars 1927.

3^e Transport de l'effet chronotrope

Nos 18 expériences sont restées, sur ce point, négatives.

Que le ventricule fut irrigué par du Ringer pur ou ergotaminé, jamais le liquide de perfusion n'a pu acquérir pendant l'excitation du vague le pouvoir de ralentir le rythme cardiaque. Le seul résultat enregistré fut, dans 10 expériences, un effet inotrope négatif, particulièrement fréquent avec l'emploi du Ringer ergotaminé (cinq fois sur huit). Et cependant dans tous ces cas, l'excitation du vague avait engendré un ralentissement marqué ou même un arrêt total du cœur.

Ces constatations s'opposent à celles, positives, obtenues par Lœwi. Du reste le transport d'un effet chronotrope négatif est considéré par cet auteur lui-même comme un résultat paradoxal, puisqu'on expérimente sur un cœur réduit au seul ventricule, peu propre à manifester des actions cardio-inhibitrices chronotropes, — s'il est vrai que la région sinusale soit le lieu où se consomme un tel effet.

Quoi qu'il en soit, retenons que, si le pouvoir inotrope de l'excitation vagale est assez facilement conféré au liquide de perfusion, il n'en est point de même du pouvoir chronotrope.

*
**

Il est indispensable de faire remarquer ici que des modifications du rythme et de l'amplitude des battements du cœur peuvent surgir au cours d'une expé-

rience sous l'influence de causes diverses, et simuler, aux yeux d'un expérimentateur non prévenu, un transport humoral d'action nerveuse.

— La présence d'une bulle d'air à la partie inférieure de la canule de Straub peut entraîner un ralentissement des battements cardiaques évident.

— Les alternatives de distension et de retrait qu'imposent au cœur les apports et les prélèvements de liquide dans la canule produisent, comme ASHER, LAMBERT et nombre d'auteurs l'ont déjà montré, des modifications inotropes importantes (cf. tracés I et II), quelquefois du ralentissement et l'apparition de groupes de LUCIANI. Ces modifications sont surtout accusées lorsqu'on emploie un cœur hypodynamique. C'est pour cette raison qu'il nous paraît assez incorrect de juger des propriétés d'un liquide de perfusion d'après les effets cardiaques que ce liquide provoque immédiatement, dès qu'il est versé dans la canule de Straub.

— L'existence d'une fuite, même minime, au niveau du cœur, entraîne des modifications hydro-dynamiques d'où résulte (8) une diminution progressive de l'amplitude des battements que l'expérimentateur peut prendre pour la manifestation d'effets inotropes négatifs. Toutefois on évitera cette confusion en remarquant que les contractions ne reviennent pas à leur amplitude initiale, et que le prétendu effet inotrope négatif est réalisé même par du Ringer frais.

(8) Pour H. FREDERICQ l'augmentation de la pression réduit la contraction du cœur et précipite les contractions.

Ces constatations invitent à ne formuler des conclusions qu'avec la plus grande prudence.

Lorsqu'au cours de recherches calquées sur celles de Lœwi, le physiologiste se trouvera en présence d'un changement survenu dans l'activité du cœur, c'est seulement après avoir écarté toute autre explication par la critique la plus attentive et sévère de chaque expérience (9), qu'il sera en droit de suspecter l'intervention d'une modification chimique du liquide de perfusion et pourra envisager l'hypothèse d'un transport humoral de l'excitation nerveuse.

(9) C'est cette règle de conduite qui nous a fait éliminer plus de 40 essais sur un total de 70.

CHAPITRE II

Expériences sur la tortue

De toutes les recherches entreprises jusqu'ici pour vérifier s'il existe bien une libération de substances vagale et sympathique pendant l'excitation des nerfs du cœur, bien peu ont porté sur la tortue. II. FREDERICO a pourtant montré, chez cet animal, par mesure de la chronaxie, la réalité du transport de l'action bathmotrope du nerf vague ; et ASHER a signalé que l'excitation du pneumogastrique provoque une libération de potassium dans le liquide de perfusion.

Il nous a pourtant semblé intéressant de poursuivre nos recherches sur la tortue pour plusieurs raisons :

1° C'est un animal à sang froid dont le cœur se différencie de celui de la grenouille en ce qu'il possède une circulation coronaire.

2° Le pneumogastrique étant indépendant du sympathique, l'excitation de chaque nerf doit donner des effets purs.

3° Le cœur, plus volumineux, se prête enfin mieux aux investigations.

Technique

Nos expériences ont été réalisées de deux façons différentes :

a) Par la méthode même de LÖEWI ; nous n'y reviendrons pas.

b) Par la méthode de MAREY ; nous allons la rappeler brièvement. c

Après destruction de ses centres encéphaliques et ablation de toute sa carapace ventrale, la tortue est immobilisée sur le dos. La préparation du cœur à irriguer se fait en évitant de léser les rameaux des pneumogastriques dont le trajet est relativement simple (1) : ces nerfs abordent le sinus après avoir longé à droite la veine cave, à gauche les vaisseaux pulmonaires. Pour les éviter, la plupart des ligatures sont pratiquées en dehors du péricarde ; successivement on lie les pédicules pulmonaires droit et gauche (le plus excentriquement possible) et les deux grosses veines latérales qui viennent se jeter dans le sinus. On introduit une première canule dans ce sinus, une seconde dans le tronc commun aux deux aortes (assez loin des valvules sigmoïdes pour ne pas gêner leur jeu).

Une pression faiblement positive est réalisée dans le système veineux en reliant la canule (1) introduite dans la veine cave à un réservoir de petite capacité (2)

(1) Voir pour plus de détails, la description et le schéma de KAZEM-BECK. (Beitrag zur Innervation des Herzens. *Arch. für Anat. und Physiol.*, 1888, 342.

placé un peu au-dessus du sinus. Pour réaliser une pression artérielle suffisante dans le système coronaire, la canule aortique (3) est reliée par un tube de caoutchouc de petit diamètre à une canule en verre coudée (4) dont l'orifice est placé à 15 cm. au-dessus

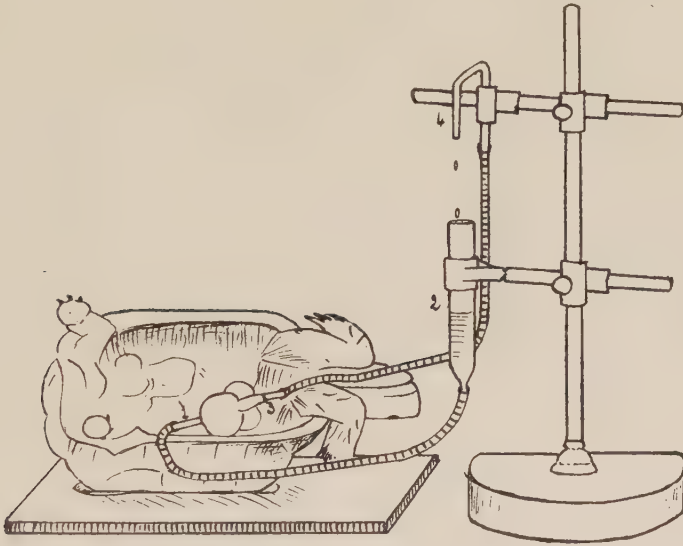


Fig. I. — Dispositif de MAREY pour l'irrigation du cœur de tortue.

du cœur, de manière que le liquide qui s'en échappe à chaque systole retombe dans le réservoir veineux et s'oxygène à l'air libre pendant sa chute.

Le cœur est ainsi irrigué normalement : l'apport du liquide nourricier se fait par la veine cave inférieure : les oreillettes se gonflent, expulsent leur contenu dans le ventricule qui à son tour se vide par l'aorte.

Par cette technique :

— Le cœur est placé dans les conditions hydrodynamiques les meilleures.

— La quantité de liquide nécessaire à sa perfusion est de 4 à 5 cc., donc assez réduite (2) pour éviter une dilution qui annihile les effets de l'éventuelle substance vagale.

— Les prélèvements se font très facilement au niveau du tube coudé par où s'échappe le liquide à chaque systole.

— Enfin, fait important dans la question qui nous occupe (inhibition), toutes les parties du cœur (sinus, oreillettes, ventricule) sont irriguées et peuvent donc participer à la formation de la substance cardio-modératrice, comme aussi se prêter à son action.

Résultats expérimentaux

Comme dans le chapitre précédent nous ne ferons état que des expériences au cours desquelles l'excita-

(2) PLATTNER s'est étonné que nous ayons utilisé dans ces perfusions 4 cc. de Ringer. Par un point d'exclamation il marque laconiquement (dans une courte analyse in *Berichte über die ges. Physiol.*, 1927, XLI, pp. 555-556) que cette quantité lui semble exagérée. Mais les expériences sur la grenouille sont effectuées avec 1 cc. de la même solution. Or, le cœur d'une grenouille de 57 gr. pèse 0 gr. 26 ; celui d'une tortue de 370 gr. (la plus petite qui ait servi à nos expériences) pèse 1 gr. 83, soit 7 fois plus. Nous sommes loin d'avoir employé pour son irrigation des quantités de Ringer 7 fois plus fortes ! Remarquons de plus que chez la grenouille, on n'opère que sur le ventricule, tandis que chez la tortue, avec la méthode de MAREY, tout le cœur (sinus, oreillettes, ventricule) concourt à la réalisation de l'expérience.

tion prolongée du pneumogastrique par des chocs d'induction (primaire 3 volts, fréquence de 2 à 3 par seconde) a donné des effets inhibiteurs francs. Nous avons expérimenté sur *Testudo Ibera Pallas*.

1° Résultats obtenus avec la méthode de Lævi

Cette méthode permet de réaliser l'irrigation du cœur avec 2 cc. de Ringer seulement ; on opère donc dans des conditions *a priori* très favorables à la concentration de la substance vagale.

A quatre reprises ⁽³⁾ nous avons recherché si le liquide présent dans la cavité ventriculaire pendant une excitation efficace du vague avait acquis quelque propriété cardio-modératrice ; chaque fois le résultat a été négatif.

Nous n'avons d'ailleurs pas multiplié ces recherches ; comme la technique de leur exécution ne permet pas l'irrigation du système coronaire, le ventricule fléchit très rapidement : dès le début de l'expérience, ses systoles sont peu amples ; rapidement son hypodynamie s'accuse et, en moins d'une heure, il devient impropre à toute expérience.

2° Résultats obtenus avec la méthode de Marey

Nous avons effectué nos recherches avec cette méthode en utilisant, pour la perfusion du cœur, soit du Ringer, soit du sang de chien défibriné.

(3) Expériences du 17 janvier (10 h. 15), 18 janvier (9 h. 50), 10 février (10 h. 45), 14 février 1927 (10 h. 15).

a) LE LIQUIDE D'IRRIGATION EST DU RINGER.

Le Ringer employé a pour formule celle donnée par LOEWI (voir page 35).

Dans treize expériences (4) nous avons remis en circulation du Ringer ayant baigné les cavités cardiaques pendant une excitation efficace du vague; jamais nous n'avons réussi à « transporter » l'effet d'une de ces excitations. Pourtant nous excitions le pneumogastrique pendant cinq minutes et chaque fois un effet chronotrope négatif très net s'en suivait (le nombre des systoles passant de 18 à 6 à la minute, en moyenne).

EXPÉRIENCE du 15 janvier 1927. (TRACÉ V).

Cœur de tortue irrigué selon la méthode de Marey avec du Ringer (formule de Lœwi). Enregistrement graphique des variations du diamètre antéro-postérieur du cœur au moyen de deux tambours conjugués.

9 h. 55. — Prélèvement de 4 cc. de Ringer ayant séjourné 5 min. dans le cœur (liquide de repos n° 1).

10 h. — 4 cc. de Ringer sont mis en circulation. On excite le vague droit pendant 5 min. Ralentissement : le rythme du cœur passe de 18 à 6 systoles par minute; dans le même temps, léger effet inotrope négatif, sur certaines systoles seulement. Prélèvement à la fin de l'excitation (liquide vagal n° 2) et lavage.

10 h. 10. — Pendant l'irrigation avec le « liquide de repos » n° 1, la fréquence du cœur est de 15 systoles par minute.

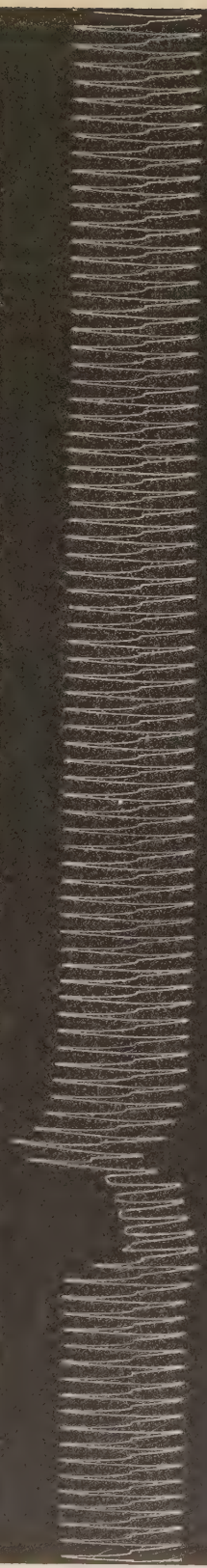
10 h. 20. — Pendant l'irrigation avec le « liquide vagal » n° 2, les contractions ne se modifient ni dans leur fréquence, ni dans leur amplitude.

(4) Expériences du 15 janvier (10 h. 20, 10 h. 55), 11 janvier (10 h. 35, 11 h. 10), 13 janvier (9 h. 55, 10 h. 40), 13 janvier (15 h. 18, 15 h. 30), 20 janvier (9 h. 22, 9 h. 40), 25 janvier (10 h., 10 h. 40), 27 janvier 1927 (11 h. 10).

15 Janvier 1922
Cœur de Tortue en
perfusion



Ringer 10' Excit du vague droit $T = S'$ Prob = 0



Ringer 11' 1 304 Lavage 10' Ringer n°2 (phase d'apoptose vague droit)

TRACÉ V. — Cœur de tortue irrigué, suivant la technique de Marey, avec du Ringer. Le liquide utilisé à l'irrigation pendant l'excitation du vague (10 h.) ne montre, dans un essai ultérieur (10 h. 20), aucune propriété cardiomodératrice (inotrope ou chronotrope négative).

Cette expérience est absolument négative. Le rythme du cœur s'est réduit de 18 à 15 systoles par minute avant même l'emploi du « liquide de repos » et a conservé cette fréquence jusqu'à la fin.

Au total, dans nos treize expériences, nous n'avons jamais constaté que le liquide vagal put acquérir la propriété de modifier le fonctionnement du cœur réactif.

Une objection nous sera peut être faite ; l'excitation du pneumogastrique a bien entraîné dans nos recherches des effets inhibiteurs francs, mais uniquement chronotropes. Or LÖEWL, nous l'avons vu, soutient qu'on ne « transporte » l'effet inotrope négatif qu'autant qu'on l'a obtenu par l'excitation du nerf ; nous-même avons pu vérifier l'exactitude du fait (voir page 48). Mais il s'agit alors d'expliquer pourquoi une excitation vagale suivie d'effets chronotropes négatifs ne peut conférer au liquide de pouvoir inotrope négatif ? Les deux actions chronotrope et inotrope relèvent donc de deux mécanismes distincts ?

D'autre part, une question incidente doit, dès maintenant, retenir notre attention ; ce sont les constatations faites au cours de ces mêmes expériences sur la tortue qui nous incitent à la poser. Le Ringer entretient-il réellement le cœur dans son fonctionnement normal ?

Nous avons maintes fois vérifié que le cœur bat, bien qu'affaibli et ralenti, après 12 heures d'irriga-

tion avec le Ringer ; mais le vague perd rapidement son pouvoir cardio-modérateur ; moins de deux heures après le début de l'expérience, il se montre très généralement inexcitable. Par contre il récupère son excitabilité, et la conserve pendant 24 heures et plus, si on substitue à la solution saline, comme liquide de perfusion, du sang défibriné, même emprunté à un autre animal. Dans ces nouvelles conditions d'irrigation le cœur conserve donc plus longtemps ses principales propriétés physiologiques ; son système nerveux, en particulier, garde toutes ses aptitudes fonctionnelles.

Entre autres preuves les deux suivantes sont bien significatives.

Dans l'expérience du 20 janvier 1927, après 30 minutes d'irrigation au Ringer, le cœur sous l'influence de l'excitation du vague gauche ne présente qu'un ralentissement modéré : ses systoles se réduisent de 12 à 8 par minute. On substitue alors au Ringer du sang de chien défibriné : 33 heures après, le cœur bat régulièrement (12 systoles par minute) et l'excitation du vague gauche provoque des arrêts dont certains atteignent une durée de 30 à 40 secondes. Le changement de liquide nourricier a suffi pour que le pneumogastrique récupérât et conservât son excitabilité.

Dans l'expérience du 15 janvier 1927, le cœur, irrigué au Ringer, présente un ralentissement net au cours de l'excitation du vague : il passe de 18 à 6 systole par minute, (voir tracé V). On irrigue alors ce même cœur avec du sang de chien défibriné et l'excitation du vague, maintenue 5 minutes, amène un arrêt

de 50 secondes que suit une bradycardie très marquée : une systole toutes les 30 secondes (comparer les tracés n° V et n° VI).

b) LE LIQUIDE D'IRRIGATION EST DU SANG DÉFIBRINÉ DE CHIEN.

Les faits précédents devaient nous inciter à poursuivre nos recherches sur la production éventuelle de substance vagale chez la tortue, en prenant du sang défibriné comme liquide de perfusion.

EXPÉRIENCE du 15 janvier 1927 (suite). (TRACÉ VI).

Cœur de tortue irrigué selon la méthode de MAREY avec du sang défibriné de chien.

11 h. 30. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang défibriné. Fréquence = 14 systoles. Prélèvement ou bout de 5 min. « Sang de repos » n° 1.

11 h. 40. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang de même provenance. Excitation du vague droit pendant 5 min. (Bob. = 0). Le cœur s'arrête pendant 50 sec. environ, puis présente une systole toutes les 30 sec. jusqu'à la fin de l'excitation. Prélèvement alors de « Sang vagal » n° 2.

Lavage du cœur avec du sang défibriné.

11 h. 48 à 11 h. 53. — On irrigue le cœur avec le « Sang de repos » n° 1. Aucune modification des contractions du cœur.

12. h. — On irrigue le cœur avec le « Sang vagal » n° 2. L'amplitude des battements cardiaques n'est pas modifiée. Fréquence = 14 systoles. Une extra-systole.

A trois reprises ⁽⁵⁾, cette expérience, réalisée dans des conditions analogues, a donné les mêmes résultats négatifs.

(5) Expériences du 15 janvier (12 h.), 21 janvier (11 h. 30), 25 janvier 1927 (11 h. 10).

Nous concluons : du sang défibriné de chien qui sert à irriguer un cœur de tortue au cours d'une excitation du vague *et qui permet à cette excitation de manifester ses pleins effets inhibiteurs*, n'acquiert cependant pas la propriété de reproduire les effets de l'excitation.

*

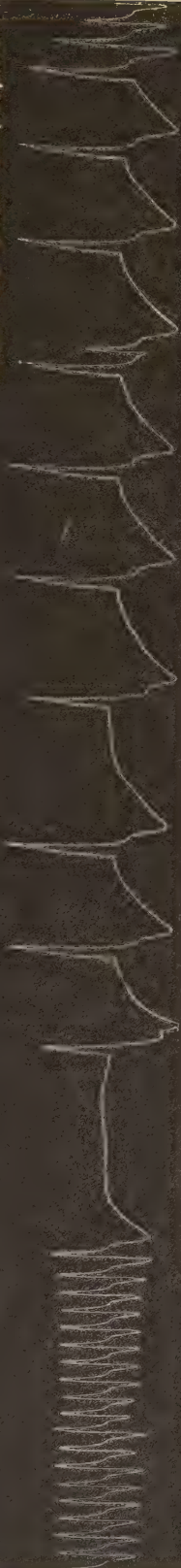
**

Les dispositions anatomiques du cœur chez la tortue permettent d'aborder expérimentalement la question du transport humoral de l'excitation nerveuse à l'aide d'un autre type d'investigation.

On sait, depuis les travaux de GASKELL, que la section des nerfs auriculo-ventriculaires situés entre les deux oreillettes et facilement isolables, ne trouble en rien la coordination normale des contractions cardiaques. A chaque systole auriculaire fait suite une systole ventriculaire et l'excitation du pneumogastrique produit un arrêt du cœur, dans sa totalité. Or, les recherches des anatomistes ont montré, tout d'abord chez les Poikilothermes, que les oreillettes se prolongent du côté du ventricule sous la forme d'un véritable entonnoir et que les deux étages du cœur communiquent librement l'un avec l'autre par un pont musculaire. Comme le rapporte H. FREDERICQ (6) ; « nous devons admettre que, chez les Poëcilothers, l'exci-

(6) H. FREDERICQ. — Aspects actuels de la physiologie du myocarde. L'onde d'excitation motrice, son origine, sa propagation, ses manifestations électriques. *Les Presses Universitaires de France*, Paris, 1927, p. 139.

15 Janvier 1926
Cœur de tortue en perfusion



Sang de chien
défibriné

11^h 40 6^{uit}. 1^{er} vag. T = 5'



Sang normal

Sauge

12^h sang de la période d'exc.^{te} du vag.

306

TRACÉ VI. — Cœur de tortue irrigué, suivant la technique de Marey, avec du sang défibriné de chien. Le sang qui perfusait le cœur pendant la faradisation du vague (11 h. 40) ne montre, dans un essai ultérieur (12 h.), aucune propriété cardio-moderatrice (inotrope ou chronotrope négative).

tation et la contraction passent par l'entonnoir musculaire qui unit les deux étages du cœur. Les sections nerveuses les plus diverses ne troublent pas la communauté de rythme des oreillettes et du ventricule. Pour arriver à dissocier ces rythmes, il faut sectionner *entièrement* l'entonnoir musculaire ; car oreillettes et ventricule battent sur la même mesure tant qu'un pont musculaire les réunit. »

Si on écrase le sillon auriculo-ventriculaire, on observe tout d'abord un arrêt ventriculaire qui dure quelques minutes, puis le ventricule se contracte de nouveau et adopte progressivement un rythme ralenti (rythme idio-ventriculaire) complètement indépendant de celui des oreillettes. L'excitation du pneumogastrique produit alors un arrêt de toute la partie sino-auriculaire, mais reste sans effet sur le ventricule.

GARREY sur la tortue, ROSKAM sur l'anguille, LÉON FREDERICQ sur le chien ont établi la réalité de ces faits.

De telles expériences, exécutées avant qu'il ne fut question d'une substance vagale, réalisaient déjà l'équivalent des dispositifs de cœurs conjugués que TEX CATE, KAHN, FREDERICQ devaient imaginer.

En effet, oreillettes et ventricule, après écrasement de leurs connexions nerveuses et musculaires, n'en restent pas moins unis anatomiquement, irrigués par le même sang. Si, sous l'influence d'une excitation du vague, l'oreillette s'arrête par l'intervention d'une substance cardio-modératrice qui passe aussitôt dans la circulation, le ventricule à son tour doit manifes-

ter des effets d'inhibition. Ce qui n'est pas. ROSKAM a justement insisté sur ce point. Cependant l'auteur, qui avait institué ses recherches sur l'anguille dans un tout autre but, ne mettait en œuvre que des excitations d'assez courte durée (15 à 30 secondes).

Nous avons donc repris les mêmes expériences sur la tortue en prolongeant la faradisation du vague cinq minutes.

EXPÉRIENCE du 9 mai 1927. (TRACÉ VII).

Cœur de tortue in situ irrigué par son propre sang.
Enregistrement des battements d'une oreillette et du ventricule par la méthode de suspension.

10 h. 10. — Rythme des oreillettes et du ventricule très régulier. Fréquence = 30 battements par minute.

10 h. 15. — Excitation du vague droit pendant 1 min. Arrêt des oreillettes et du ventricule. Dès la fin de l'excitation, oreillettes et ventricule reprennent progressivement leur rythme normal.

10 h. 30. — Premier écrasement du sillon auriculo-ventriculaire qui se révèle insuffisant : pas de dissociation.

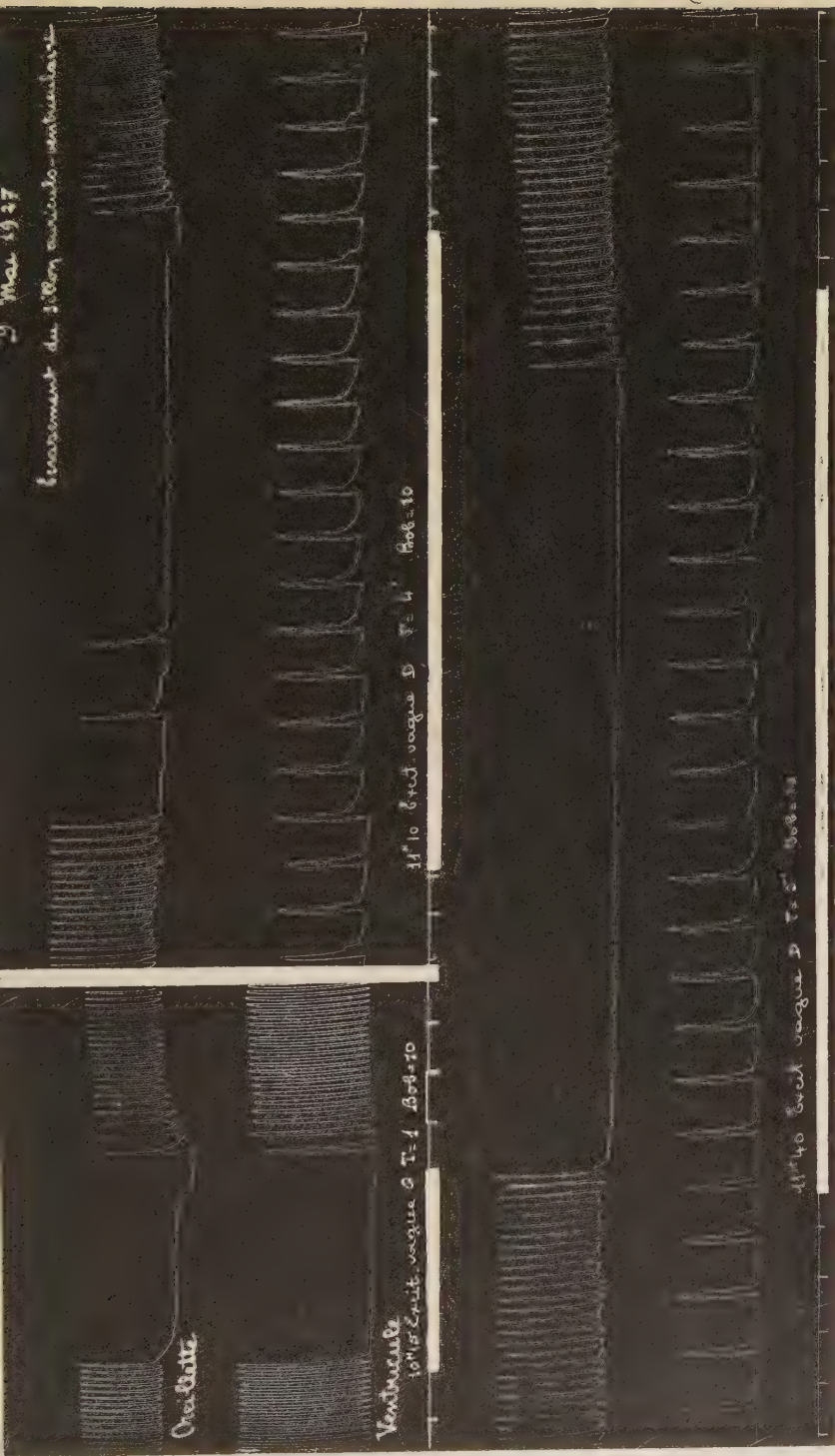
10 h. 40. — Nouvel écrasement du sillon auriculo-ventriculaire, celui-ci efficient.

11 h. — Le ventricule bat d'un rythme propre très ralenti. Fréquence = 1 battement toutes les 20 sec. Les oreillettes battent régulièrement. Fréquence = 20 battements par minute.

11 h. 10. — Excitation du vague droit pendant 4 min. (Bob. = 10). Arrêt des oreillettes qui donnent seulement 2 battements, d'ailleurs réduits d'amplitude, dans la première moitié de l'excitation.

Les battements du ventricule ne sont modifiés ni dans leur fréquence, ni dans leur force.

11 h. 40. — Excitation du vague droit pendant 5 min. (Bob. = 10). Arrêt complet des oreillettes pendant 4 min:



TRACÉ VII. — Cœur de tortue. Effets de l'excitation centrifuge du vague avant (10 h. 15) et après (11 h. 10 et 11 h. 40) l'effacement du sillon auriculo-ventriculaire. Le ventricule ne présente plus aucune modification, ni dans la fréquence, ni dans l'amplitude de ses systoles du fait de l'excitation du vague et de l'état d'inhibition des oreillettes, à partir du moment où il bat d'un rythme autonome.

30 sec. La fréquence des battements du ventricule n'est aucunement modifiée et c'est un effet inotrope positif discret (au lieu de l'inotrope négatif auquel on pouvait s'attendre) qu'on enregistre sur le tracé.

Si on admet avec RYLANT que le réglage du rythme dépend des nœuds cardiaques auriculaires, on objectera que le ventricule, isolé nerveusement des oreillettes par l'écrasement du sillon auriculo-ventriculaire, ne devait subir aucune modification chronotrope durant l'excitation du pneumogastrique. Mais alors, une fois de plus, on se demande comment LÖEWI a pu obtenir le transport d'effets chronotropes sur des préparations où seul le ventricule était irrigué. — Pas contre, en ce qui regarde les modifications inotropes, « essentiellement régies par les qualités du myocarde » (RYLANT) cette explication n'a plus de valeur : le sang qui a baigné les oreillettes pendant leur arrêt et qui se déverse ensuite dans le ventricule devrait produire un *effet inotrope négatif* — si tant est qu'une substance vagale passe dans la circulation. Cet effet inotrope négatif devrait même persister quelques instants après la cessation de l'excitation. Nous n'avons obtenu un très faible effet inotrope négatif que dans une expérience sur trois ; et cet effet a disparu dès la reprise des battements de l'oreillette. Sans doute dépendait-il de modifications hydro-dynamiques.

*
**

Quelle que fut la technique adoptée (méthode de LÖEWI, méthode de MAREY, circulation normale dans

un cœur à sillon auriculo-ventriculaire écrasé), quel que fut le liquide de perfusion utilisé (Ringer, sang défibriné, sang de tortue), nous n'avons jamais pu, chez la tortue, obtenir le « transport » de l'excitation nerveuse. Ces insuccès n'autorisent pas à nier absolument l'intervention d'une substance vagale : mais ils font légitimement douter qu'une telle substance, si elle existe, passe normalement dans le sang.

CHAPITRE III

Expériences sur le chien

Nombre de physiologistes se sont attachés à l'étude du transport humoral des effets de l'excitation des nerfs extra-cardiaques chez les mammifères. Au cours de ces recherches, procédés d'investigation, animaux en expérience ont été le plus souvent différents et cependant les résultats se sont montrés presque toujours positifs.

Ainsi DUSCHL, BRINKMAN et J. DE VELDE s'adressant au lapin, prélèvent pendant l'excitation du vague au cou un échantillon de sang carotidien et le réinjectent aussitôt dans la jugulaire ou dans la veine marginale de l'oreille d'un congénère, dont ils enregistrent la pression artérielle et les battements cardiaques.

Dans d'autres expériences BRINKMAN et J. DE VELDE procèdent de même sorte, mais en adoptant l'estomac comme test propre à déceler la substance vagale.

C'est sur des rats en parabiose que DUSCHL et WINDHOLZ expérimentent ; alors que ZUNZ et GOVAERTS

s'adressent à des chiens entre lesquels ils assurent l'échange humoral par leur procédé de la saignée-transfusion.

RYLANT opère sur des cœurs isolés de chats, de chiens ou de lapins et imagine un dispositif qui permet au liquide de Locke, provenant de la perfusion d'un premier cœur, d'irriguer, sous pression et température constantes, un deuxième cœur. GRANIT et BONSDORFF emploient la même méthode, mais ils utilisent des cœurs de grenouille comme réactif. JENDRASIK dans des expériences du même genre emploie, en guise de test, l'intestin. A leur tour ZUNZ et LA BARRE injectent dans la veine rénale d'un chat à circulation réduite du liquide vagal que leur confie RYLANT et observent consécutivement un ralentissement et quelquefois de la fibrillation du cœur.

Aux résultats positifs obtenus par tous les expérimentateurs précédents s'opposent seulement ceux de J. F. HEYMANS et C. H. HEYMANS. Ces auteurs, intercalant un cœur de lapin sur la circulation carotido-jugulaire d'un sujet de même espèce, n'ont pu constater le moindre indice d'un transport humoral de l'excitation des nerfs du cœur.

Nous n'insistons pas sur tous ces faits que nous avons exposés en détail au chapitre Historique de ce mémoire. Nous ne les avons rappelés brièvement que pour situer nos propres recherches dans le cadre tracé par nos prédécesseurs.

Malgré la concordance des résultats obtenus, il est peu vraisemblable que les diverses techniques utilisées méritent un égal crédit.

D'une façon générale les expériences sur le mammifère peuvent être conçues en vue de rechercher si la substance cardio-inhibitrice existe :

- 1° Dans le sang de la circulation générale,
- 2° Dans le sang efférent coronaire,
- 3° Dans le muscle cardiaque.

Nous allons rapporter ici successivement nos propres tentatives pour répondre à ces différentes questions.

**A. Existe-t-il une substance cardio-inhibitrice
dans le sang artériel (carotidien)
pendant une excitation du pneumogastrique ?**

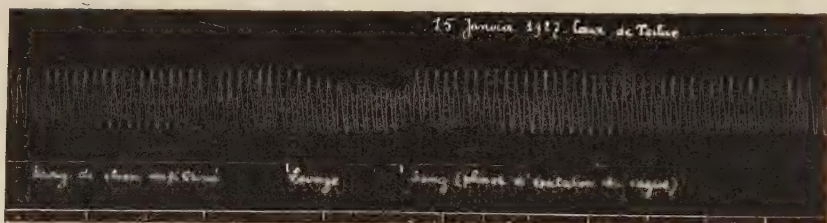
Bien des auteurs l'affirment. POPPER et RUSSO, OL. FRIAS prélèvent du sang chez des chiens, des lapins au cours et immédiatement après une excitation du vague ; ils défibrinent ce sang ou en séparent le sérum et se servent de ce liquide pour perfuser un cœur de grenouille. Ils constatent alors que le rythme de ce cœur réactif se ralentit, que l'amplitude de ses battements diminue ; ils concluent à la présence, dans le sang carotidien prélevé, d'une substance vagale.

Nous avons répété de semblables expériences en utilisant comme réactif le cœur de tortue.

EXPÉRIENCE du 15 janvier 1927. (TRACÉ VIII).

Cœur de tortue irrigué selon la méthode de MAREY en utilisant du sang défibriné de chien comme liquide de perfusion.

11 h. 10 à 11 h. 15. — Cœur irrigué avec 4 cc. de sang carotidien prélevé pendant une phase d'activité normale du cœur, puis défibriné. Fréquence = 14 systoles par minute.



TRACÉ VIII. — *Cœur de tortue irrigué suivant la technique de Marey avec du sang artériel défibriné de chien.* Ce sang ne détermine aucun changement de rythme du cœur réactif, qu'il ait été prélevé chez le chien pendant une excitation du vague, ou en dehors de toute excitation.

11 h. 17. — Cœur irrigué avec 4 cc de sang carotidien prélevé pendant et juste après une excitation du vague de 2 minutes, qui a entraîné un arrêt du cœur du chien interrompu seulement par 3 systoles. Ce sang a été défibriné. Fréquence = 14 systoles par minute ; aucune modification inotrope ou chronotrope.

C'est ce même résultat, complètement négatif, que nous avons obtenu dans sept autres expériences (1) réalisées sur le cœur perfusé, soit avec la méthode de

(1) Expériences réalisées : *a*) avec la méthode de MAREY : 15 janvier (11 h. 17 et 11 h. 35), 13 janvier (11 h. 25), 13 janvier (15 h. 52), 20 janvier (10 h. 03) ; *b*) avec la méthode de Læwi : 17 janvier (11 h. 12), 18 janvier 1927 (10 h. 20).

MAREY comme précédemment, soit avec la méthode de LÖEWI. Nous doutons donc de la présence de substances cardio-inhibitrices dans le sang artériel de la circulation générale des mammifères et ne pouvons souscrire aux conclusions de POPPER et RUSSO, OL. FRIAS. Ces auteurs utilisaient, il est vrai, le cœur de grenouille comme test.

Notons en passant que les résultats positifs obtenus dans ce type d'expériences, quand on emploie le sérum sanguin comme liquide de perfusion, sont peu conciliables avec la rapide destruction que subirait la substance vagale dans le sang. (PLATTNER, ZUNZ et LA BARRE).

D'ailleurs, d'une façon générale, les expériences comportant un prélèvement du sang carotidien pendant l'excitation du vague et la réinjection de cet échantillon dans le système veineux d'un autre animal appellent de sérieuses critiques :

1° A sa sortie de la circulation coronaire la substance cardio-modératrice — à supposer qu'elle existe — se dilue dans le cœur droit avec les sangs veineux de toutes provenances et l'expérimentateur, dans l'échantillon qu'il prélève, n'en recueille qu'une très faible partie. Comment ne point s'étonner qu'elle se révèle cependant efficiente !

2° L'excitation du vague au cou agit non seulement sur le cœur, mais encore sur tous les organes abdominaux placés dans le territoire de distribution périphérique du nerf ; on risque ainsi, comme l'a remarqué PLATTNER, de recueillir, non plus une hormone

vagale élaborée au niveau du myocarde, mais une multitude de produits de provenance variée. En fait, nous savons, par les recherches faites au laboratoire de notre Maître, le professeur **TOURNADE**, qu'à l'hypotension par excitation centrifuge du vague, succède une hypertension passagère qui se réclame, non seulement de mécanismes nerveux vaso-moteurs, mais encore d'une hypersécrétion d'adrénaline. Or cette adrénaline, déversée dans la circulation générale, modifie également le fonctionnement du cœur, comme nous le montrerons plus loin.

Une conclusion pratique résulte de cette remarque : l'expérience sur le mammifère ne méritera crédit qu'autant que le sang prélevé pendant une excitation du vague proviendra du cœur même inhibé : seuls les produits élaborés dans l'intimité du muscle cardiaque seront en ce cas recueillis et « transportés ».

C'est à ce but que tend la technique d'irrigation du cœur de mammifère par un congénère que nous avons mise au point sous la direction du Professeur **TOURNADE**.

Technique de l'irrigation du cœur « isolé » par du sang pur

La méthode d'irrigation du cœur que nous allons décrire procède de celle que **J. F. HEYMANS** et **M. KOCHMANN** (2) ont imaginée il y a plus de vingt ans.

(2) **J. F. HEYMANS** et **M. KOCHMANN**. — Une nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le cœur isolé de mammifère. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1904, XIII, pp. 379-386.

Elle consiste essentiellement à « intercaler le cœur entre une grosse artère et une grande veine d'un animal de même espèce ». C'est le sang fourni par un congénère qu'on utilise donc comme liquide nourricier.

L'interposition du cœur sur le système carotido-jugulaire s'obtient en reliant, au moyen de tubes de caoutchouc et de canules, l'aorte d'un cœur exporté à l'une des carotides (bout cardiaque) de l'animal perfuseur. Puis on place sous le cœur irrigué un entonnoir qu'un tube de caoutchouc relie à une veine jugulaire. Cet entonnoir collecte tout le sang qui s'écoule du ventricule droit et en permet le retour dans la circulation d'origine.

De cette technique, J. F. HEYMANS et M. KOCHMANN ont aussi donné la variante que voici ; « le cœur étant isolé on lie les veines caves : de la sorte, l'oreillette droite en se contractant plus tard expulsera son contenu exclusivement dans le ventricule. D'autre part on lie l'artère pulmonaire droite, tandis que dans l'artère pulmonaire gauche on fixe une canule de verre sur laquelle on adapte le tube de caoutchouc de la veine jugulaire. Le sang expulsé par le ventricule droit retourne ainsi directement dans la veine jugulaire du grand animal, sans stagnation dans l'entonnoir et sans venir au contact de l'air atmosphérique. En même temps le cœur droit ne travaille plus à vide au même degré ; il en résulte, ainsi que nous l'avons observé, que le cœur tout entier se contracte plus énergiquement et plus prestement. »

C'est cette technique (3) que nous avons adoptée en la modifiant sur les points suivants :

1° Le cœur à perfuser est laissé *in situ* et non exporté ; nous sauvegardons ainsi plus sûrement l'intégrité des nerfs cardiaques extrinsèques.

2° Les canules de verre et les raccords de caoutchouc sont supprimés ; nous établissons les anastomoses inter-vasculaires par la méthode de PAYR. Le sang gardant toujours le contact de l'endothélium, l'emploi des anticoagulants devient superflu.

3° L'opération est conduite de telle sorte que le cœur ne cesse à aucun moment de battre : c'est une garantie qu'il conservera sa fonction normale.

*
**

« L'exécution de l'expérience nécessite deux chiens chloralosés, de poids moyens (8 à 10 kilos) et si possible de poids égaux ; sinon, le sujet le plus gros sert de perfuseur.

1. *Préparation du chien perfuseur.* — On isole sur leur plus grande longueur carotide et jugulaire externe. Ces vaisseaux relieront en double sens le cœur irrigué à l'organisme perfuseur.

(3) A. TOURNADE, M. CHABROL et J. MALMÉJAC. — Technique de l'irrigation du cœur isolé par du sang pur. *C. R. de la première réunion des physiologistes*, publiés in *Ann. de Physiol. et de Physico-chimie biol.*, 1927, III, p. 514-517.

Dans ce but : inciser les téguments sur la ligne médiane, du larynx au sternum ; découvrir le paquet vasculo-nerveux gauche ; isoler la carotide depuis la base du cou jusqu'à la naissance de l'artère thyroïdienne et la lier à ce niveau ; disséquer la veine jugulaire externe du même côté et la lier à son extrémité supérieure. Cette veine doit être soigneusement dépouillée de son adventice qui, partiellement épargnée, risquerait d'occasionner des zones de stricture ; la ligature des petites collatérales est généralement superflue.

2. *Préparation du cœur à irriguer.* — Inciser les téguments du cou sur la ligne médiane ; découvrir la trachée et y introduire une canule à respiration artificielle.

Prolonger inférieurement la précédente incision, de la fourchette sternale au creux épigastrique. Ouvrir au costotome le thorax sur la ligne médiane, après mise en train de la respiration artificielle. Ne pincer que les gros vaisseaux. Comme l'hémostase ne saurait être complète, il vaut mieux opérer vite que s'attarder à des ligatures. Ecarter largement les deux volets thoraciques (au moyen d'ériges ou d'un fort écarteur de Gosset). Lier les mammaires, s'il y a lieu. Détacher les sterno-mastoïdiens de leur insertion sur le manubrium. Sectionner entre deux ligatures le tronc veineux brachio-céphalique gauche : les vaisseaux artériels sous-jacents sont alors très accessibles.

Lier la sous-clavière droite immédiatement en dehors de la carotide, en évitant de léser les fibres déjà partiellement dissociées du vague. Libérer la carotide du même côté.

Isoler la carotide gauche et la lier à son extrémité supérieure : c'est elle qui va servir à l'anastomose d'apport. Lier alors la sous-clavière gauche à son origine ; s'assurer en tout cas que le fil l'enserme en amont de l'artère vertébrale.

Passer une ficelle sous l'aorte, immédiatement après la naissance de la sous-clavière gauche.

Préparer le pédicule pulmonaire gauche. Choisir une branche de l'artère pulmonaire de diamètre et de longueur convenables ; l'isoler et la lier le plus loin possible du cœur. Cette artère sera ultérieurement anastomosée avec la jugulaire du perfuseur. Passer une ficelle autour du pédicule pulmonaire, à l'exclusion du vaisseau qu'on vient de repérer. Ce lien sera serré et noué ultérieurement. Glisser un fil sous la veine cave inférieure. Lier la crosse de l'azygos.

Préparer le pédicule pulmonaire droit comme le gauche (en ménageant aussi une branche de l'artère pulmonaire qui permettra, si besoin est, de prélever du sang dans le ventricule droit).

Passer un fil sous la veine cave supérieure.

Quand ces différents temps sont achevés, lier simultanément l'aorte et la veine cave inférieure. Puis procéder aux anastomoses.

3. *Réalisation des anastomoses.*

a) Position à donner aux animaux. — Les deux chiens sont placés côte à côte, tête-bêche, de manière que les vaisseaux à raccorder se trouvent au même niveau. Pour ce faire, sectionner les côtes gauches du chien à cœur irrigué près de leur articulation vertébrale et rabattre en dehors le volet costal. Placer alors l'animal dans l'encoche latérale d'un support en bois (4), puis poser la tête du chien perfuseur dans l'encoche médiane du même support, sur le volet costal rabattu du congénère.

Coudre la lèvre externe de la plaie cervicale du perfuseur à la brèche thoracique du perfusé.

b) Anastomose proprement dite. — La carotide et la jugulaire externe gauche (2) du perfuseur sont alors munies d'une canule de Payr et introduites respectivement dans le segment cardiaque de la carotide gauche (1) et de l'artère pulmonaire gauche du cœur à irriguer.

c) Dernières ligatures. — On pince (ou lie) la carotide droite du cœur irrigué et on assure aussitôt à ce cœur l'apport du sang nourricier. Immédiatement on lie les pédicules pulmonaires et la veine cave supérieure.

On arrête la respiration artificielle. Sous l'influence de l'asphyxie des centres nerveux bulbo-encéphali-

(4) Ce support est constitué par une planche verticale présentant une encoche médiane, assez profonde, où se loge le chien perfuseur et deux encoches latérales où reposent les chiens à cœur irrigué.

ques, le cœur irrigué (bien que pourvu de sang artériel) présente tout d'abord un ralentissement marqué, mais transitoire, de ses contractions ; puis il adopte un rythme très régulier qu'il conservera pendant des heures. Tant qu'il bat, les nerfs extrinsèques (vague et ganglion étoilé), conservent leur excitabilité. »

Dans certaines expériences le chien perfuseur a dû assurer par ses vaisseaux cervicaux, droits et gauches, l'irrigation de deux cœurs, dont l'un (D) était le producteur éventuel, l'autre (R) le réactif de la substance vagale. La vivisection est, en ce cas, réalisée de la manière suivante (fig. II et schéma III) :

— Pour obtenir plus de jour on lie et sectionne les deux sterno-mastoïdiens (7).

— La carotide droite du perfuseur P est anastomosée avec la carotide gauche (4) de R ; la jugulaire gauche (5) du perfuseur avec une artère pulmonaire droite de R.

— On place une canule paraffinée (3) dans une branche de l'artère pulmonaire droite du chien D en vue de prélèvements ultérieurs.

L'injection des échantillons de sang ainsi obtenus, se fait dans le cœur R, par la carotide gauche (6) tandis qu'on pince l'artère homonyme (4) pour suspendre momentanément l'irrigation coronaire.

*
**

Pour l'inscription des battements du cœur « isolé », nous avons eu recours d'abord à la méthode de sus-



Fig. II. — Dispositif d'irrigation de deux cœurs de chien D et R par les vaisseaux cervicaux d'un congénère P.

pension ; mais nous avons dû l'abandonner, parce que les tracés qu'elle fournit reproduisent non seulement les contractions, mais encore les mouvements de locomotion spontanés et, par surcroît, les déplacements accidentels de l'organe. Or, ceux-ci, n'étaient guère évitables au cours des prélèvements et injections de sang que nous fûmes conduits à pratiquer dans les vaisseaux juxta-cardiaques.

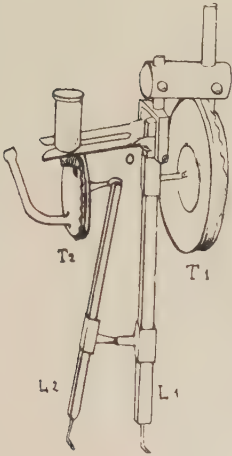


Fig. III. — Myo-cardiographe de TOURNADE-CHABROL.

L'emploi du myo-cardiographe de TOURNADE et CHABROL obvie à ces inconvénients. Nous donnons d'après notre Maître, la description succincte et le schéma de cet appareil, jusqu'ici inédit.

Il comporte un tambour manipulateur ordinaire, T_1 , dont le levier mobile porte à son extrémité supérieure, sur une glissière, un second petit tambour, T_2 , également à levier.

Les deux leviers L_1 et L_2 , de même longueur, terminés l'un et l'autre par une pointe (qui permet de les implanter dans le myocarde), courent parallèlement, à 2 cm. environ de distance. Ils sont solidarisés, à mi-chemin (ou plus bas), par une petite articulation à charnière autour de laquelle le levier L_2 peut exécuter des mouvements d'oscillation. Chaque fois que l'extrémité inférieure de ce levier se rapproche ou s'éloie-

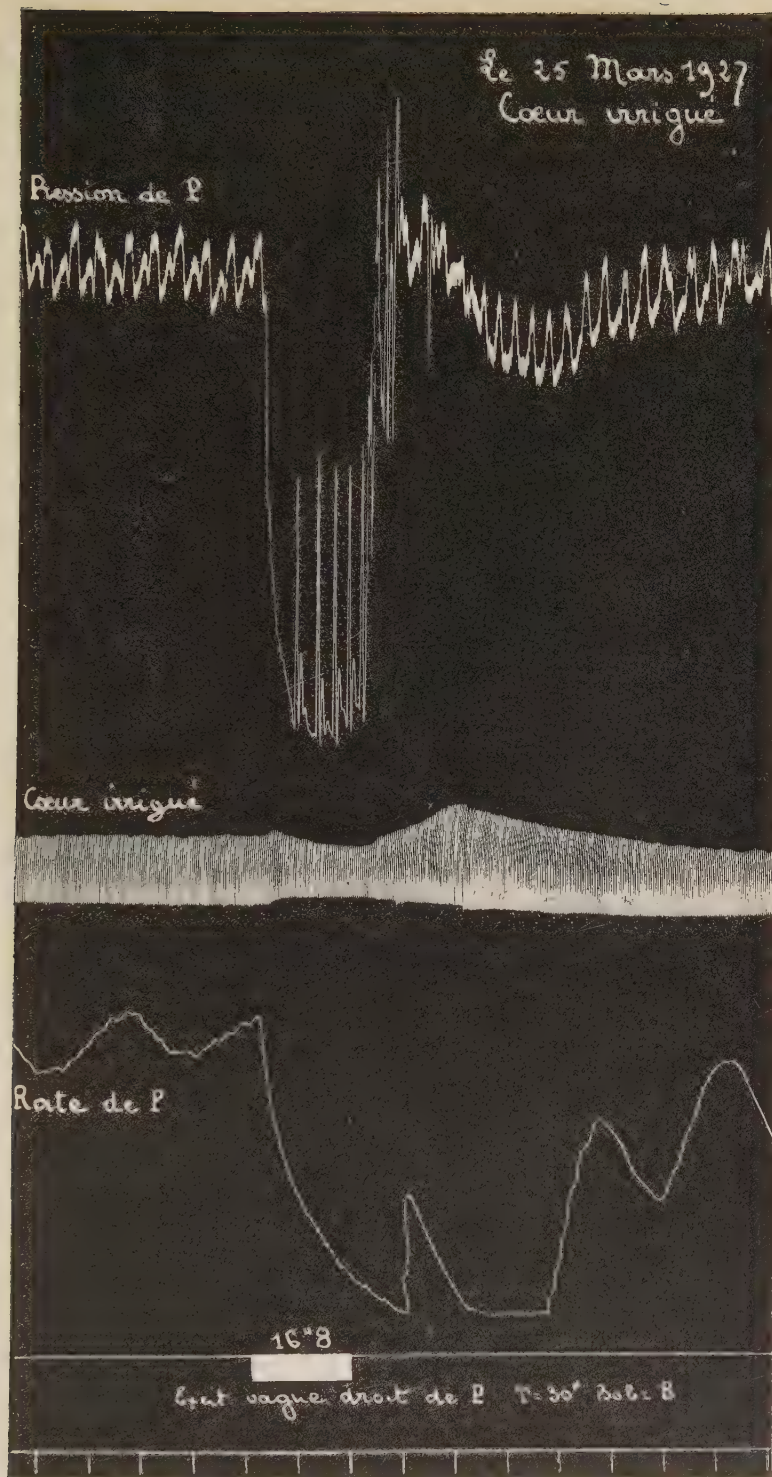
gne du levier voisin, son extrémité supérieure se déplace évidemment en sens inverse et déforme plus ou moins la membrane de caoutchouc du petit tambour T_2 .

L'avantage de ce dispositif c'est que tout l'équipage inscripteur *mobile* suit exactement le cœur dans ses déplacements. De ce fait, T_2 n'enregistre que les variations de longueur du segment de myocarde compris entre les extrémités des deux leviers L_1 et L_2 , à l'exclusion des mouvements propres ou des changements accidentels de position de l'organe ; tandis que T_1 donne le tracé global et complexe de tous ces phénomènes.

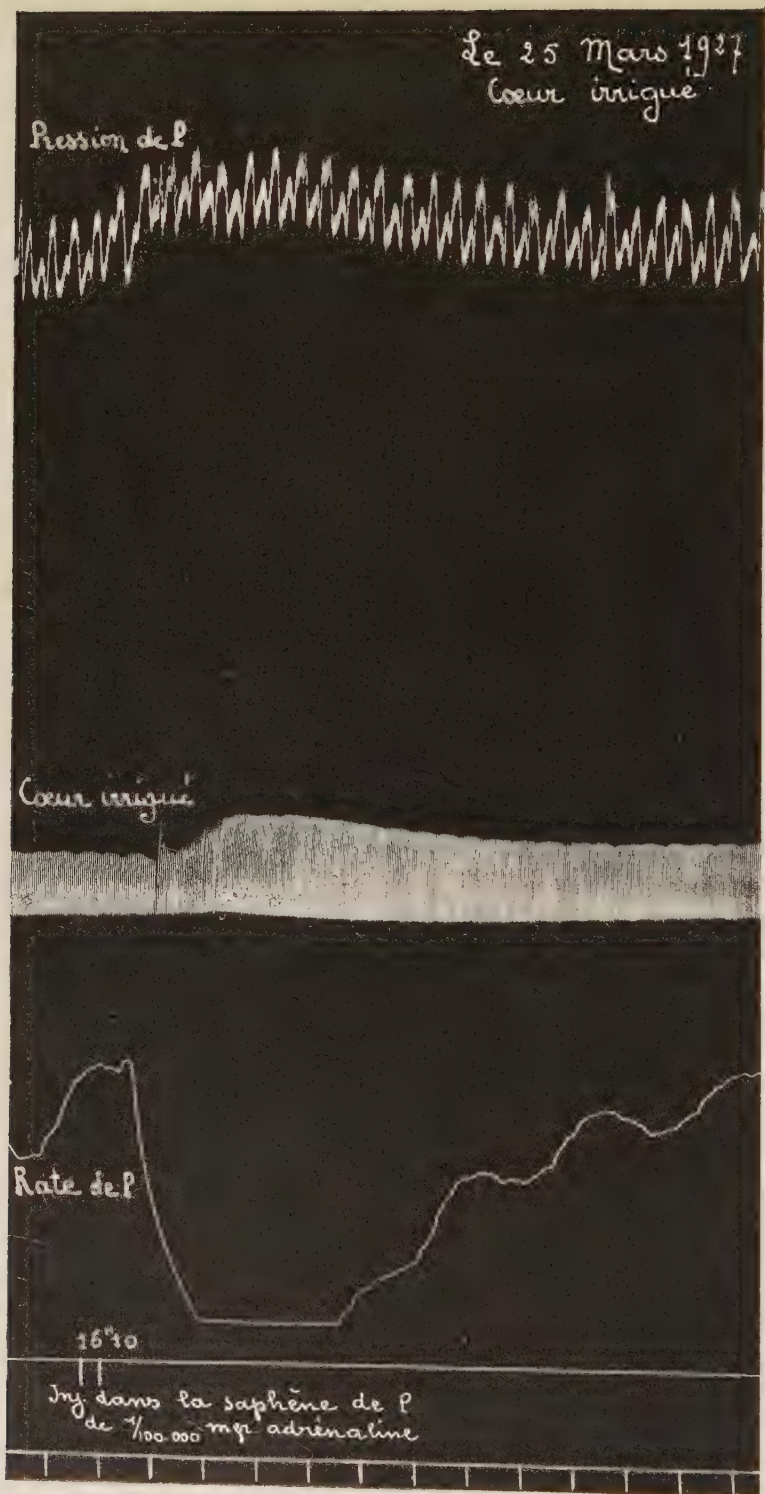
*
**

Il nous faut prouver d'abord combien sont justifiées les réserves que nous avons formulées plus haut sur la signification des expériences où l'on prétend démontrer — par l'examen des propriétés du sang recueilli dans la circulation générale — la libération d'une substance cardio-modératrice pendant l'excitation du vague *in toto*.

Il suffit, après avoir réalisé le dispositif que nous venons de décrire, d'exciter au cou le vague du perfuseur et d'enregistrer les modifications éventuelles du rythme du cœur irrigué, réactif des modifications humorales alors provoquées. Contrairement à ce qu'ont écrit DUSCHL et WINDHOLZ, BRINKMAN et J. DE VELDE... ce n'est pas un ralentissement qu'on obtient, mais bien une accélération.



TRACÉ IX. — Cœur de chien « irrigué » par un congénère. L'excitation centrifuge du vague du perfuseur P, au cou, détermine une accélération du cœur « irrigué », accélération qui apparaît peu après le relèvement de la pression artérielle et coïncide avec la contraction « secondaire » de la rate.



TRACÉ X. — Cœur de chien « irrigué » par un congénère. L'accélération du cœur « irrigué » et le resserrement de la rate consécutifs à l'excitation du vague du perfuseur (Tracé IX) sont engendrés par une injection intraveineuse, chez ce même animal, de $\frac{1}{100.000}$ de mgr. d'adrénaline.

EXPÉRIENCE du 25 mars 1927. (TRACÉS IX et X).

Chien perfuseur P, ♀, 14 k. chloralosé à 14 heures.

Chien dont on se propose d'irriguer le cœur, ♂, 8k., chloralosé à 14 h. 05.

Les battements du cœur irrigué sont enregistrés avec le myo-cardiographe de TOURNADE et CHABROL.

16 h. 08. — Excitation du vague droit du chien perfuseur pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Ralentissement considérable du cœur et chute de pression au voisinage de 0. Diminution de volume de la rate par déplétion. Dès la cessation de l'excitation, la pression remonte brusquement, dépasse son niveau initial pendant 30 à 40 sec ; dans le même temps la rate qui avait commencé à se dilater par réplétion, présente une contraction secondaire, indice d'une décharge d'adrénaline, comme l'ont démontré A. TOURNADE et H. HERMANN. Cette contraction dure environ 1 min. ; elle est suivie de grandes ondulations.

Du côté du cœur irrigué, on constate une légère diminution de l'amplitude des battements pendant la durée de l'excitation du vague du perfuseur, inhérente très vraisemblablement au défaut de circulation ; mais le rythme reste inchangé à 108 systoles par minute. Quinze secondes après la cessation de l'excitation du vague chez le perfuseur, le cœur s'accélère et augmente l'amplitude de ses battements qui sont au nombre de 148 une minute après la cessation de l'excitation, dans le temps où la rate du perfuseur se contracte. C'est l'hyperadrénalinémie, mise en jeu lors de l'hypertension post-dépressive, qui provoque l'accélération du cœur irrigué.

Une minute trente secondes après, le rythme est de nouveau normal : 108 systoles par minute.

16 h. 10. — Injection dans la saphène du perfuseur de 1/100.000 de mgr. d'adrénaline. Petite hypertension artérielle (2 cm. de Hg) qui dure environ 1 min. 30 sec. pendant que la rate se contracte. Vingt secondes après l'injection, le cœur irrigué s'accélère, l'amplitude de ses battements augmente. Rythme = 156 systoles par minute. Deux minutes après l'injection, le rythme est de nouveau normal.

Cette expérience montre bien qu'on ne peut accorder grand crédit aux recherches exécutées en excitant le vague au cou ; trop de facteurs sont alors vraisemblablement mis en jeu outre celui que nous venons de mettre en lumière pour qu'on puisse considérer l'effet obtenu comme révélateur d'une substance cardio-inhibitrice.

B. Existe-t-il une substance cardio-inhibitrice dans le sang qui a parcouru la circulation coronaire pendant une excitation du vague ?

La méthode du cœur « irrigué » va nous permettre de répondre à cette question. Si l'excitation des nerfs extra-cardiaques (vague, ganglion étoilé) libère quelque substance cardio-modératrice ou cardio-accélératrice que doive entraîner le sang, cette substance se collectera dans le ventricule droit, puis parviendra dans la circulation du perfuseur où nous décèlerons, sans doute, ses effets sur la pression artérielle et le rythme cardiaque.

Dans un premier groupe d'expériences nous avons excité le vague du cœur irrigué pendant un temps variant de 30 secondes à 1 minute. Les effets provoqués ont été dans la majeure partie des cas un arrêt complet de ce cœur, très rarement un fort ralentissement. Quant au cœur du perfuseur le rythme n'en a jamais été modifié.

L'excitation réalisée à vingt-trois reprises (5) au cours de onze expériences différentes, à toujours donné ce même résultat.

EXPÉRIENCE du 18 novembre 1926. (TRACÉ XI).

Chien perfuseur P, ♂, 9 k., chloralosé à 14 h. 15.

Chien dont on doit irriguer le cœur. ♀, 6 k., chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 45. — Le cœur est irrigué. Les battements sont enregistrés par la méthode de suspension avec deux tampons conjugués.

16 h. 04. — Excitation du vague droit du cœur perfusé pendant 30 sec. (Bob = 10 cm.). Le cœur, dont le rythme était de 168 battements par minute, se ralentit considérablement et présente 15 systoles pendant la durée de l'excitation. Dès la cessation de cette dernière, il reprend son rythme antérieur.

La pression du perfuseur n'est pas sensiblement modifiée. Le rythme de son cœur, qui était de 204 battements par minute, reste le même aussi bien pendant l'excitation que dans les minutes qui la suivent.

L'excitation du ganglion étoilé à onze reprises (6), au cours de sept expériences préparées comme précé-

(5) Expériences du 16 novembre 1926 (16 h. 30, 16 h. 32, 17 h. 20), 18 novembre 1926 (16 h. 04, 16 h. 07, 17 h. 35 et 17 h. 38), 19 novembre (15 h. 55), 23 novembre (15 h. 50, 16 h. 40), 20 décembre (15 h. 40), 12 janvier 1927 (16 h. 30, 16 h. 40), 14 janvier (16 h. 30), 19 janvier (16 h. 31, 16 h. 33, 16 h. 40, 16 h. 47, 16 h. 51), 24 janvier (17 h. 40, 17 h. 47), 2 mars (17 h. 28, 17 h. 30).

(6) Expériences du 18 novembre 1926 (16 h. 37), 19 novembre (16 h. 02), 23 novembre (15 h. 55, 15 h. 57, 16 h. 03, 16 h. 06), 12 janvier 1927 (16 h. 45 et 16 h. 55), 14 janvier (16 h. 25), 24 janvier (17 h. 45), 2 mars (17 h. 27).

demment, n'a occasionné aucune accélération du cœur du chien perfuseur. Pourtant, ces excitations engendraient régulièrement une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des battements du cœur irrigué ; le nombre des systoles était en moyenne doublé.

EXPÉRIENCE du 19 novembre 1926. (TRACÉ XII).

Chien perfuseur, ♀, 6 k., chloralosé à 14 h. 05.

Chien dont on se propose d'irriguer le cœur ♂, 11 k., chloralosé à 14 h.

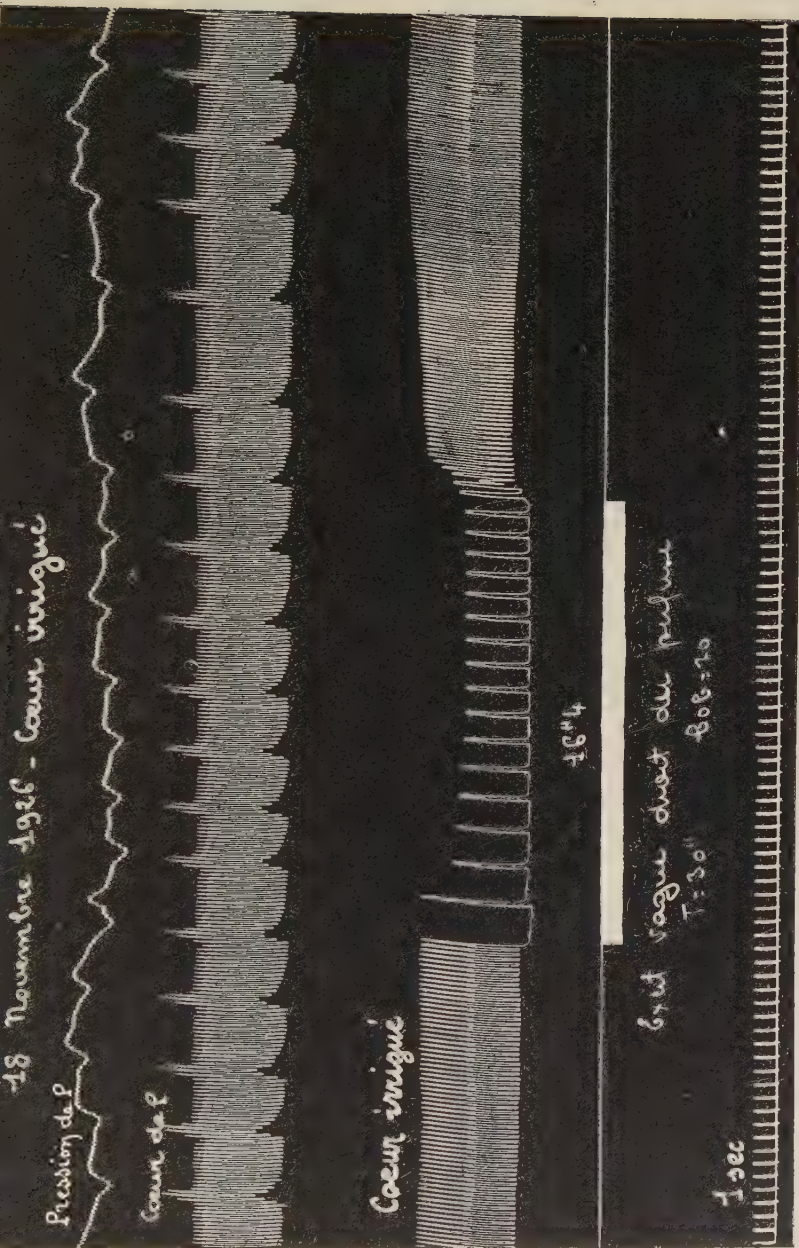
15 h. 35. — Le cœur est irrigué.

16 h. 02. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.). Quatre secondes environ après le début de l'excitation, le cœur s'accélère, l'amplitude de ses battements augmente. Le rythme qui était de 128 systoles par minute atteint 288. Cette accélération persiste le temps de l'excitation, puis diminue progressivement après la cessation de cette dernière.

Le rythme du cœur du chien perfuseur, qui est de 240 systoles, ne présente absolument aucune modification de sa fréquence. L'augmentation de son amplitude qu'on voit vers la fin du tracé résulte d'une modification de réglage du style inscripteur.

L'excitation des nerfs accélérateurs, de même que celle du vague, ne confère donc pas au sang qui irrigue le myocarde des propriétés particulières décelables, du moins, par la méthode ici utilisée.

On peut faire à ces expériences une première critique ; même pendant son arrêt, le cœur irrigué continue de recevoir dans son système coronaire le sang que lui fournit le perfuseur ; la substance vagale est donc entraînée au fur et à mesure de sa formation.



TRACÉ XI. — Cœur de chien « irrigué » par un congénère. Une excitation centrifuge du vague droit du cœur « irrigué » n'entraîne aucune modification de la fréquence, ni de l'amplitude des contractions du cœur perfuseur.

19 Nouvemb., 1916
Cœur irrigué



Cœur de P

Cœur irrigué

46⁴²

Excit. nach acceleration

30 S

TRACÉ XII. — Cœur de chien irrigué par un congénère. L'excitation du ganglion étoilé droit du cœur « irrigué » n'entraîne aucune accélération consécutive des battements du cœur perfuseur.

De ce fait, il se peut qu'elle n'atteigne chez le perfuseur qu'une trop faible concentration pour agir. Il est facile de répondre à cette objection par le pincement de l'artère anastomotique pendant le temps où on excite le vague (ou les accélérateurs) ; dans ces conditions le sang, qui ne se renouvelle plus dans les vaisseaux coronaires, doit se charger au maximum de substances soit-disant libérées par l'excitation nerveuse et les transmettre massivement au perfuseur réactif dès qu'on cesse de pincer l'anastomose. Mais les effets de cet apport ne sont pas plus appréciables.

Neuf fois cette expérience a été réalisée ⁽⁷⁾, l'excitation du vague, comme dans les cas précédents, arrêtant le cœur irrigué ; à deux reprises ⁽⁸⁾, nous avons même maintenu le pincement 20 secondes après la cessation de l'excitation : le cœur du perfuseur n'a cependant présenté aucune modification de son rythme sous l'influence de l'apport massif du « sang vagal ».

EXPÉRIENCE du 20 novembre 1926. (TRACÉ XIII).

Chien perfuseur P. ♂, 16 k., chloralosé à 13 h. 30.

Chien dont on doit irriguer le cœur. ♀, 12 k., chloralosé à 13 h. 40.

14 h. 50. — Le cœur est irrigué. Les battements sont enregistrés par la méthode de suspension avec deux tampons conjugués.

(7) Expériences du 18 novembre 1926 (16 h. 15), 10 décembre (17 h. 20, 17 h. 25), 20 décembre (16 h., 16 h. 10, 16 h. 15), 12 janvier 1927 (16 h. 50), 14 janvier (16 h. 45), 24 janvier (17 h. 45).

(8) Expérience du 20 novembre 1926 (15 h. 50 et 16 h. 15).

16 h. 15. — Excitation du vague droit du cœur perfusé (Bob. = 10 cm.) et pincement simultané de l'anastomose artérielle. Le cœur s'arrête et reste en diastole pendant toute la durée de l'excitation que l'on cesse au bout de 20 secondes. Le cœur reprend presque aussitôt ses battements sur un rythme légèrement ralenti; on cesse le pincement de l'anastomose 20 sec. après la fin de l'excitation. Le cœur irrigué reprend, au bout de quelques 20 à 30 sec., son rythme normal : 96 systoles par minute.

Les battements du cœur du perfuseur réactif ne présentent aucune modification de leur rythme, ni de leur amplitude.

Quatre expériences du même genre (9) où l'excitation portait sur le ganglion étoilé, n'ont pas davantage permis d'obtenir des effets accélérateurs sur le cœur du perfuseur.

*
**

Mais l'échec de telles investigations autorise-t-il une conclusion ferme. A la réflexion nous ne le pensons point « parce que notre expérience ne nous paraît pas aussi bien appropriée à la démonstration projetée que nous l'imaginions tout d'abord. Supposons que la sécrétion interne cardio-modératrice soit bien réelle. Notre technique en assure l'apport total dans la circulation du perfuseur réactif, à l'exclusion des substances qui pourraient être élaborées en quelque autre lieu de l'organisme que le myocarde même, c'est là son avantage. Mais deux objections peuvent lui être adressées :

(9) Expériences du 14 janvier (16 h. 36 et 16 h. 38), et 24 janvier 1927 (18 h., 18 h. 15).

20 Novembre 1916 Cœur irrigué

Pression de P

Cœur de P

Cœur irrigué

15^h 18

Exit Sague dist. Rousure T: 10" Prob: 10
Quarrement de Rousure (prolonge 20")

18

TRACÉ XIII. — Cœur de chien « irrigué » par un congénère. L'excitation du vague droit du cœur « irrigué » pendant 20 secondes, l'anastomose artérielle carotido-carotidienne étant pincée, n'entraîne, quand on cesse le pincement (20 secondes après la fin de l'excitation), aucune modification des battements du cœur perfuseur.

« 1° L'hormone, entraînée directement dans l'oreillette droite du perfuseur, s'y mélange avec tout le sang des veines caves supérieure et inférieure. Par cette dilution ses propriétés ne sont-elles pas compromises? »

On peut obvier, du moins en partie, à cet inconvénient en réduisant le champ circulatoire et, partant, la masse sanguine du perfuseur réactif. Dans ce but, on pratique l'exclusion de tout le train postérieur du sujet par établissement d'une anastomose aortico-cave. La précaution reste inutile: les excitations adressées au vague du cœur irrigué se révèlent tout aussi impuissantes qu'avant à modifier, dans leur rythme et leur amplitude, les contractions du cœur perfuseur (10).

« 2° D'autre part, il est fort probable que pour agir la substance doit parvenir, non dans les cavités cardiaques, mais par la circulation coronaire dans l'intimité du myocarde, au contact même des éléments contractiles (ou de leur appareil nerveux). Or ce n'est évidemment qu'une faible fraction du sang débité à chaque contraction ventriculaire gauche qui suit ce trajet; l'hormone n'arrive donc qu'en minime partie au lieu même où se manifesterait son action spécifique. Faut-il dès lors s'étonner qu'elle s'avère inopérante? »

(10) Expériences du 24 février (16 h. 30, 16 h. 35), 11 mars (16 h., 16 h. 05, 16 h. 10, 17 h.), 13 mars 1928 (15 h. 42, 15 h. 50).

« Nous devons donc reprendre nos investigations sur un nouveau plan qui prêtât moins à critique. Voici celui que nous avons adopté.

« C'est maintenant deux cœurs que le chien perfuseur irrigue par ses vaisseaux cervicaux, l'un (D) doit élaborer et livrer la substance cardio-modératrice, l'autre (R) la déceler. »

Nous ne reviendrons pas sur la technique qu'on doit mettre en œuvre pour atteindre ce résultat ; nous l'avons résumée page 80, (cf. fig. II).

L'expérience est conduite de la manière suivante :
« Nous excitons pendant 40 secondes le vague droit du cœur D et pinçons simultanément l'anastomose artère pulmonaire-veine jugulaire ; le sang coronaire qui lave le myocarde inhibé se déverse et s'accumule peu à peu dans le ventricule droit, d'où, par une branche d'une artère pulmonaire (munie préalablement d'un embout) nous le retirons au moyen d'une seringue vaselinée. Nous prolongeons le prélèvement quelques 15 à 20 secondes après cessation de l'excitation et reprise franche des battements. Puis, sans délai, nous poussons ce sang dans la carotide libre du cœur R, momentanément privé de l'irrigation qu'il tient du perfuseur. Or, ce cœur ne présente pas de ralentissement appréciable de son rythme, ni pendant l'injection, ni dans l'instant qui suit. Et cependant, *il a reçu directement, dans son système vasculaire, sans qu'elle ai subi de dilution, toute la substance car-*

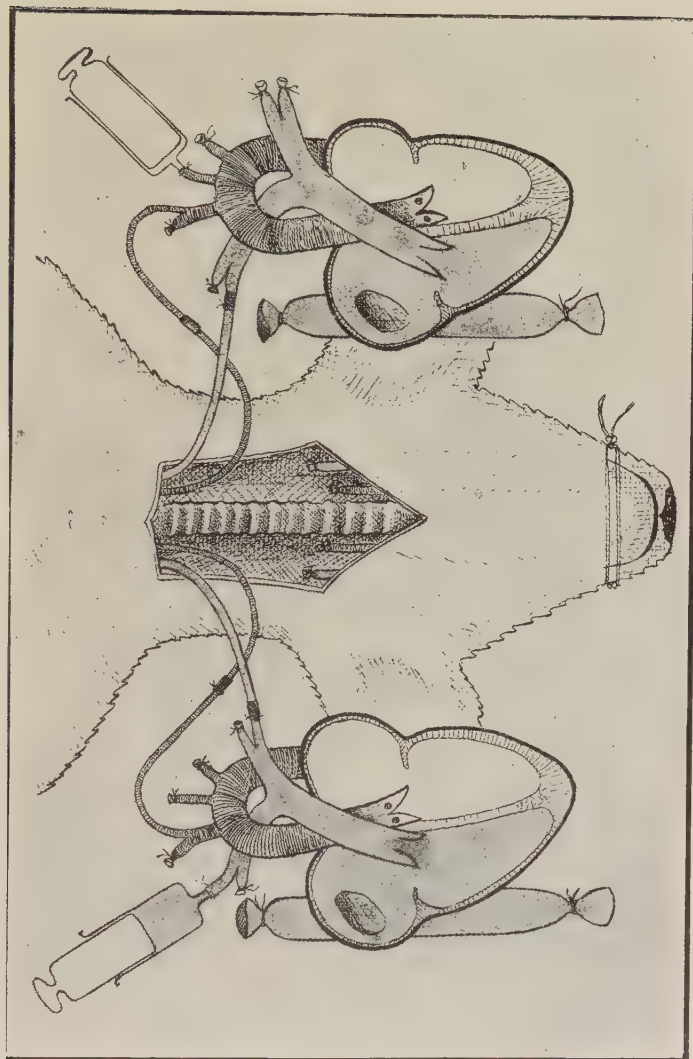


Fig. IV. — Schéma des anastomoses vasculaires entre le perfuseur P et les cœurs « irrigués » D et R.

dio-modératrice que le cœur D devait sécréter sous l'influence de l'excitation du nerf vague. »

Cette expérience a été réalisée treize fois (11) et s'est montrée chaque fois négative.

EXPÉRIENCE du 9 mars 1927. (TRACÉ XIV).

Chien perfuseur irriguant simultanément deux cœurs.

Chien perfuseur P, ♂, 12 k., chloralosé à 13 h. 40.

Chien dont le cœur irrigué D sera producteur éventuel de la substance vagale: ♂, 6 k., chloralosé à 14 heures.

Chien dont le cœur irrigué R sera le réactif de la substance cardio-modératrice: ♂, 3 k. 500, chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 15. — Le cœur D est irrigué (ses battements sont enregistrés par la méthode de suspension avec deux tambours conjugués).

15 h. 45. — Le cœur R est irrigué (ses battements sont enregistrés avec le myo-cardiographe du laboratoire).

17 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 1 min (Bob. = 10). Pincement de la veine

(11) Expériences du 1^{er} décembre 1926 (17 h. 05, 17 h. 14, 17 h. 27, 17 h. 38), 3 décembre (16 h. 45, 17 h.), 10 décembre (16 h. 40, 16 h. 50), 7 mars 1927 (16 h. 40, 17 h. 08), 9 mars (17 h. 40), 16 mars (16 h. 24 et 16 h. 29).

TRACÉ XIV. — *Irrigation de deux cœurs de chien par un congénère.* Le sang efférent coronaire prélevé dans le ventricule droit du cœur D pendant une excitation du vague (à 17 h. 40) puis injecté (à 17 h. 43) dans la circulation coronaire du cœur R, n'entraîne aucun ralentissement du rythme de ce cœur. L'augmentation d'amplitude des contractions relève très certainement du brusque apport du sang supplémentaire que réalise l'injection. (Des deux tracés du cœur irrigué, le supérieur indique les contractions de la fibre myocardique, l'inférieur les contractions et la locomotion de l'organe).

9 mars 1937
Double cœur unique

Pression de P

Cœur unique R

Cœur unique D

1340

Est vague droit de D. T. 1.
Purement veine anastomotique

153

Ins. dans la cavité de R. du
sang prise dans le cœur de D

TRACÉ XIV

anastomotique, voie de retour du sang au perfuseur. Le cœur s'arrête pendant tout le temps de l'excitation et le sang est recueilli dans une seringue vaselinée par une branche de l'artère pulmonaire : quantité de sang prélevé = 20 cc.

17 h. 43. — Injection de l'échantillon précédent dans le bout cardiaque de la carotide libre du cœur R ; pendant cette injection, pincement de l'artère anastomotique, voie d'apport du sang du perfuseur au cœur R. La fréquence des battements du cœur R n'est pas modifiée.

Il faut pourtant noter une petite augmentation passagère de l'amplitude des battements cardiaques du cœur réactif R au moment de l'injection (12), augmentation qui reconnaît certainement pour origine la modification hydrodynamique créée artificiellement dans la circulation coronaire par l'apport trop rapide du sang injecté. A l'appui de cette interprétation on peut signaler l'influence qu'exercent dans le même temps, sur le tracé du cœur D, les variations de la pression déterminées chez P par le pincement, puis le relâchement de l'anastomose carotido-carotidienne du cœur R. Ce serait une erreur manifeste de prendre

(12)) On a enregistré les battements du cœur R de deux façons :

1° Par le procédé de la suspension ordinaire, l'extrémité d'un levier d'un tambour manipulateur étant fixé par un petit crochet dans la pointe du ventricule ;

2° A l'aide du myo-cardiographe de TOURNADE-CHABROL.

La différence des tracés obtenus montre bien la supériorité du second mode d'enregistrement qui n'est pas influencé par les déplacements imposés à l'organe total pendant l'opération de l'injection intra-carotidienne (laquelle, malgré toutes les précautions prises ne va pas sans quelques tractions sur le vaisseau). Seules les indications du tracé que fournit le myo-cardiographe méritent d'être retenues. Or, on ne remarque, au cours de l'injection qu'un accroissement de l'amplitude des contractions dû, à coup sûr, aux effets hydrodynamiques.

ces modifications du cardiogramme pour des effets inotropes positifs et de les considérer comme preuve d'un transport humoral paradoxal d'une action nerveuse.

Citons enfin des expériences au cours desquelles le sang était réinjecté dans la circulation coronaire du cœur où on l'avait d'abord prélevé, le même organe devenant ainsi alternativement donneur et réactif. Nous avons répété cinq fois cette recherche en excitant le pneumogastrique ⁽¹³⁾ et une fois en excitant les accélérateurs ⁽¹⁴⁾ : jamais le rythme du cœur n'a été modifié par l'injection.

De cette série d'expériences « nous ne pouvons conclure, en toute rigueur, que la substance vagale n'existe pas, car il est possible qu'elle s'élabore et se consomme sur place. Mais ce qui nous paraît certain c'est que, chez le chien, elle ne passe pas *normalement* dans la circulation » ⁽¹⁵⁾.

*
**

On peut cependant, malgré ces échecs, soutenir qu'une telle substance se déverse dans le sang, mais

(13) Expériences du 11 mars 1927 (15 h. 20), 14 mars (16 h. 10, 16 h. 15, 16 h. 30), 16 mars (16 h. 36).

(14) Expérience du 11 mars 1927 (15 h. 30).

(15) A. TOURNADE, M. CHABROL et J. MALMÉJAC. — Au sujet de l'hormone vagale. Echec des tentatives faites pour la découvrir dans le sang de la circulation coronaire chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 1538-1539.

qu'elle s'y trouve insuffisamment concentrée ou qu'elle s'y détruit presque aussitôt son émission.

Ces explications toutefois se heurtent à certaines contradictions : comment admettre l'argument de l'insuffisante concentration quand DUSCHL et WINDHOLZ, BRINKMANN et J. DE VELDE ont obtenu des effets chronotropes négatifs en utilisant des échantillons prélevés dans la *circulation générale*. Comment croire à une destruction quasi instantanée quand ZUNZ et LA BARRE constatent que l'effet cardio-modérateur du liquide vagal ne s'atténue qu'après un contact d'environ deux minutes avec le sang.

Ne découvrant la substance cardio-modératrice ni dans la circulation générale, ni dans la coronaire, nous devons logiquement en rechercher l'accumulation possible, pendant l'excitation du vague, dans le tissu cardiaque lui-même et reprendre, sur ce point, les investigations de WITANOWSKI et de PLATTNER.

**C. L'excitation du vague détermine-t-elle
la production d'une substance cardio-modératrice
décelable dans les extraits de cœur ?**

L'extrait de muscle cardiaque, soit de grenouille (WITANOWSKI), soit de mammifère (PLATTNER), se montre toujours doué de propriétés cardio-inhibitrices ; mais il les manifeste plus accusées quand il provient d'un cœur soumis, avant prélèvement, à l'action d'arrêt du vague.

Dans un but de contrôle, nous avons préparé des extraits de muscle cardiaque en suivant la méthode même de WITANOWSKI, telle que la rapporte PLATTNER (16), voici d'ailleurs à peu près dans quels termes :

Le cœur étant mis à nu, on coupe sa pointe (17) et, après l'avoir débarrassée du sang qui l'imprègne au papier buvard, on la découpe de façon grossière ; on en place les fragments dans un tube de centrifugeuse au contact d'alcool acide H Cl, 0,1 normal (2 cc. par gramme de muscle cardiaque).

Aussitôt après ce prélèvement, on excite le vague pendant 4 à 6 minutes, de manière à obtenir un effet inhibiteur important. Dès l'arrêt de l'excitation on prélève un nouveau fragment de cœur aussi voisin que possible de la pointe et on le traite comme l'échantillon précédent.

Après un court moment (un quart d'heure environ), les fragments sont séparés de l'alcool qui les contient et broyés dans un mortier avec de la poudre de quartz. Le muscle, finement dilacéré, est reporté dans le tube à centrifuger contenant l'alcool acide et maintenu une demi-heure à l'étude à 37°-40°. On agite fréquemment.

Après centrifugation et décantation de ce premier alcool, les fragments cardiaques sont encore épuisés

(16) F. PLATTNER. — Der Nachweis des Vagusstoffes beim Säugetier. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1926. CCXIV, pp. 112-129.

(17) Plus exactement, on détache aux ciseaux un mince lambeau sans ouvrir la cavité ventriculaire.

deux fois par l'alcool (2 cc. par gramme de muscle). Les trois extraits alcooliques sont ensuite réunis et desséchés dans le vide à 37°-40°.

Après des lavages répétés du résidu à l'éther bouillant et des reprises multiples par l'eau distillée suivies de dessèchement à l'étuve, les extraits sont redissous dans de petites quantités d'alcool.

Les fines particules blanches qui précipitent par addition à cet alcool de vingt parties d'éther sont centrifugées, lavées à plusieurs reprises à l'éther et redissoutes dans des quantités appropriées de Ringer, de façon à donner une concentration toujours identique: 10 cc. de solution pour un gramme de muscle cardiaque prélevé.

A dix reprises nous avons préparé suivant la technique précédente des extraits de cœur ; neuf fois chez le chien et une fois chez la tortue. Nous avons soin de n'effectuer le prélèvement de muscle cardiaque, dit « vagal », qu'après une excitation efficace du pneumogastrique.

En étudiant l'effet de ces extraits sur le ventricule de grenouille pris comme test, nous avons pu confirmer les constatations antérieures de WITANOWSKI et de PLATTNER.

Dans six (18) cas sur dix, il nous a été donné en effet de reconnaître à l'extrait du cœur normal (c'est-

(18) Expériences du 22 avril 1927, 23 avril (deux expér.), 24 avril, 25 avril, 28 avril 1927.

à-dire non soumis à l'excitation vagale) une action inotrope négative, mais jamais chronotrope.

Quant à l'extrait provenant d'un cœur mis, avant tout prélèvement, en état d'inhibition, il a manifesté un pouvoir inotrope négatif pur sept fois ⁽¹⁹⁾, un pouvoir chronotrope négatif deux fois ⁽²⁰⁾. Dans un seul cas son action a été nulle.

Voici d'ailleurs quelques expériences à titre d'exemple :

EXPÉRIENCE du 24 avril 1927. (TRACÉ XV).

Extrait de cœur de chien.

Réactif = cœur de grenouille. Méthode de LÆWI.

A. — *Préparation des extraits.*

1° Prélèvement de 0 gr. 45 de tissu pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 0 gr. 80 de muscle cardiaque après une excitation du vague droit (Bob. = 10 cm.) de 2 min. 45 sec. ayant entraîné un arrêt de 30 sec., puis un fort ralentissement.

Les extraits sont préparés suivant la technique déjà indiquée.

B. — *Essai des extraits.*

A deux reprises l'irrigation d'un ventricule de grenouille, fixé à une canule de Straub, avec du Ringer ordinaire ne produit aucun effet notable.

L'extrait de « cœur normal » détermine un très léger effet inotrope négatif de courte durée (20 sec), puis l'amplitude des systoles redevient normale.

(19) Expériences du 23 avril, 24 avril, 25 avril, 27 avril, 28 avril, 30 avril, 2 mai 1927.

(20) Expériences du 22 avril, 23 avril 1927.

Le 24 avril 1927 - Grenoble.

↑ Ringen ↑ Ringen ↑ État normal

↑ État vagal

HS 3

TRACÉ XV. — Effets des extraits de cœur de chien (préparés selon la technique de Witanowski) sur le rythme d'un cœur de grenouille réactif. L'extrait « vagal » produit un arrêt inotrope négatif très net, bien plus accusé et durable que celui attribuable à l'extrait de « cœur normal ».

L'extrait de « cœur vagal » engendre très rapidement un effet inotrope négatif important (diminution de l'amplitude des systoles de moitié), effet qui atteint son maximum 30 sec. après le début de l'irrigation et qui disparaît ensuite progressivement et spontanément. L'amplitude des battements est redevenue normale 3 min. 45 sec. après le début.

Nous ne reprendrons pas ici la discussion du rôle que peuvent jouer les modifications d'ordre hydrodynamique au moment des substitutions de liquide dans la canule (voir page 39) ; nous pouvons, croyons-nous, les écarter ici, car les quatre manipulations successives rapportées ont été faites *dans des conditions absolument identiques* ; si donc la dernière, seule, a engendré des effets inotropes négatifs très accusés et prolongés, ce ne peut être que par les qualités particulières du liquide introduit dans le cœur.

PLATTNER estime que l'extrait cardiaque vagal est trois à quatre fois plus actif que l'extrait normal. Ce rapport nous semble même inférieur à la réalité, bien que de telles comparaisons restent toujours approximatives.

Dans l'expérience suivante, c'est un effet chronotrope négatif que l'extrait cardiaque vagal a manifesté.

EXPÉRIENCE du 22 avril 1927. (TRACÉ XVI).

Extrait de cœur de chien.

Réactif = cœur de grenouille.

A. — *Préparation des extraits.*

1° Prélèvement de 0 gr. 30 de tissu dans la région de la pointe pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 0 gr. 75 de tissu dans la même région à la fin d'une excitation du vague droit de 3 min. ayant entraîné un arrêt de 1 min. 15 sec. suivi d'un fort ralentissement.

B. — *Essai des extraits.*

L'extrait de « cœur vagal » produit, 45 sec. après avoir été mis au contact du ventricule de grenouille préparé suivant la technique de Læwi, un effet chronotrope négatif qui s'installe progressivement. Une min. 30 sec. après, le cœur ne donne plus que 2 systoles en 15 sec. En même temps, effet inotrope positif important, assez paradoxal. 2 min. 15 sec. plus tard, on prélève ce liquide, on lave la cavité ventriculaire à plusieurs reprises ; l'effet chronotrope négatif disparaît presque aussitôt.

L'extrait de « cœur normal » détermine un effet inotrope positif très fugace, sans doute dû à l'apport du liquide, puis un effet inotrope négatif s'installant progressivement et atteignant son maximum d'intensité en 1 m. 15 sec. Diminution des deux tiers de l'amplitude des battements. A ce moment, prélèvement et lavage qui ramène la hauteur des systoles à sa valeur première.

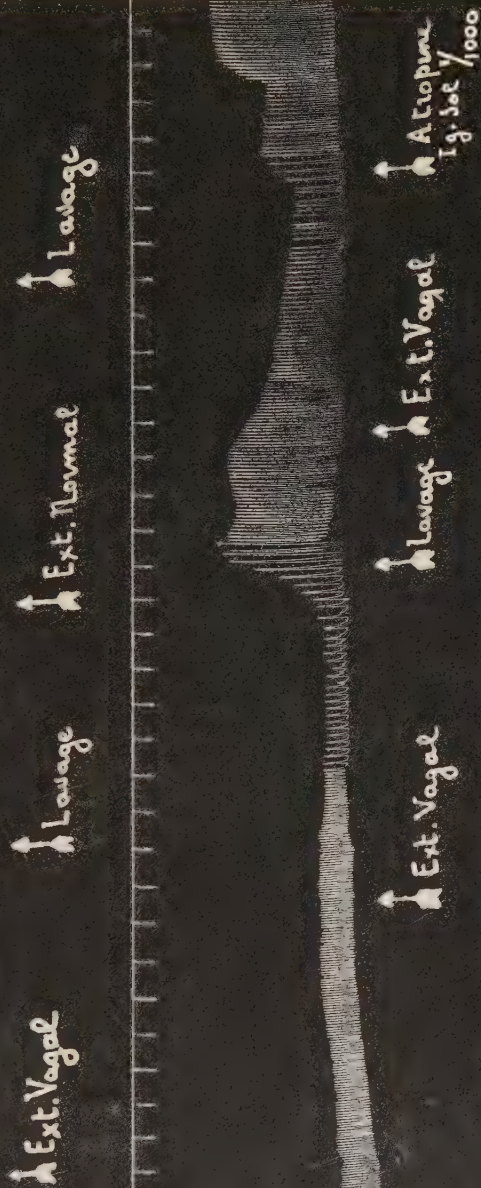
Un nouvel échantillon du même extrait vagal engendre une deuxième fois un effet chronotrope négatif important. Au bout de 2 min. 30 sec., effet inotrope positif, concomitant du prélèvement et du lavage.

Pour la troisième fois on essaie un autre échantillon du même extrait qui produit, après un temps perdu de 1 min. 30 sec. un effet chronotrope et inotrope négatif. L'addition, à ce moment, d'atropine (1 goutte de la solution à 1/1.000) fait disparaître cette double altération du rythme en 15 sec.

Voici donc une expérience où l'extrait de « cœur vagal » apparaît doué de propriétés chronotropes négatives peu contestables, neutralisées par addition d'une petite quantité d'atropine.

Nous devons pourtant reconnaître que certaines particularités restent assez énigmatiques. Pourquoi l'effet

22 Avril 1927
Extraits de cœur de chien



TRACÉ XVI. — Effets des extraits de cœur de chien (préparés selon la technique de Witanowski) sur le rythme d'un cœur de grenouille réactif. L'extrait de « cœur normal » engendre un effet inotrope négatif évident ; l'extrait « vagal » un effet *chronotrope* négatif que l'atropine supprime.

chronotrope négatif de l'extrait s'est-il accompagné, lors du premier essai, d'un effet inotrope positif, absent dans les essais ultérieurs ? Ici encore nous nous trouvons en présence d'une de ces contradictions auxquelles conduisent fréquemment les recherches relatives au transport humoral de l'excitation nerveuse.

Dans la seule expérience pratiquée avec des extraits de cœur de tortue ⁽²¹⁾, c'est le même effet inotrope négatif qu'ont donné sur le cœur de grenouille-test, les deux extraits normal et vagal bien que le second eut été préparé à partir d'un ventricule mis en inhibition prolongée, pendant 4 minutes, par excitation du pneumogastrique.

Nous ne pouvons passer sous silence (bien que nous n'ayons point vérifié le fait) que, d'après WITANOWSKI, un extrait de muscle strié, de nerf quelconque, est susceptible d'entraîner un effet vagal. Une telle constatation est bien faite pour jeter quelque suspicion sur la spécificité des extraits qu'on retire du cœur.

La substance extraite n'a pu être caractérisée chimiquement malgré les recherches de PLATTNER. Nous savons seulement qu'on ne peut l'identifier à la choline parce que l'acétylation n'en augmente pas l'efficacité, parce que d'autre part, l'addition de sang lui fait perdre rapidement ses propriétés.

*
**

Les diverses expériences que nous venons de rapporter montrent, conformément aux conclusions anté-

(21) Expérience du 25 avril 1927.

rieures de WITANOWSKI et de PLATTNER, qu'on peut extraire du myocarde des substances douées de propriétés cardio-modératrices, plus abondantes dans le cœur dont le pneumogastrique a été longuement excité. Il est fort douteux que ces substances passent dans la circulation générale, du moins quand le cœur est irrigué normalement, non avec du Ringer, mais avec du sang. Reste à préciser leur signification physiologique. C'est la question que nous aborderons après l'exposé de la série d'expériences que nous avons entreprises chez le chat.

CAPITRE IV

Expériences sur le chat

Lorsque RYLANT, puis ZUNZ et LA BARRE eurent publié les résultats de leurs expériences chez le chat, nous résolûmes de nous adresser à cet animal qui paraissait se prêter mieux que le chien aux essais de démonstration de la substance vagale.

De fait, nos observations ont confirmé celles de nos devanciers.

Rappelons d'abord les termes mêmes de la note de ZUNZ et LA BARRE.

« Chez un chat chloralosé on ouvre l'abdomen. On exclut, au moyen de ligatures, les capsules surrénales. On lie les vaisseaux mésentériques et spléniques et l'on enlève toute la masse intestinale et la rate. On isole l'aorte descendante et la veine cave abdominale immédiatement en dessous des vaisseaux rénaux, en ayant soin de lier les collatérales. On place une ligature sur l'aorte, un peu au-dessus de la bifurcation des artères iliaques. On dispose l'écraseur de Chassaignac autour de toute la masse lombaire. On anas-

tomose au moyen d'une canule de Payr l'aorte à la veine cave. On introduit des canules paraffinées dans l'artère rénale gauche et dans la veine rénale droite. On ouvre le thorax de l'animal maintenu en vie par la respiration artificielle. On met le cœur à nu et on enregistre les battements ventriculaires par la méthode de CUSHNY. On a ainsi un animal à circulation réduite, auquel on peut injecter par la veine rénale une certaine quantité de liquide pendant que l'on retire par l'artère le même volume de sang, de manière à éviter toute variation de la masse sanguine au cours de l'expérience.

« Grâce à l'amabilité de M. RYLANT, nous avons pu combiner nos expériences avec les siennes et étudier les propriétés du liquide de Locke ayant passé par un cœur de chat, soit avant l'excitation du vague droit, soit pendant la stimulation de ce nerf. Nous tenons à remercier vivement M. RYLANT de sa grande obligeance.

« Si chez un chat à circulation réduite, l'on injecte par la veine rénale, du liquide de Locke ayant servi à irriguer un cœur isolé de chat, on n'observe pas de changements du chronotropisme. Il en est d'ordinaire de même de l'inotropisme. Pourtant il se produit parfois une légère modification de courte durée de l'amplitude des battements cardiaques, tantôt dans un sens (augmentation), tantôt dans l'autre (diminution).

« L'introduction dans la veine rénale de liquide de Locke provenant d'un cœur isolé de chat dont on a excité le pneumogastrique droit, ralentit toujours le

rythme cardiaque. L'intensité de ce ralentissement peut être considérable. Dans certains tracés, le nombre des battements s'est abaissé des deux tiers. En général, la diminution du chronotropisme ne persiste que peu de secondes, puis le cœur reprend son rythme primitif. Parfois le cœur s'arrête pendant quelque temps, puis les battements restent lents pendant une longue période pour revenir par la suite à leur rythme normal. Le ralentissement cardiaque obtenu sous l'effet de l'injection de Locke « vagal » fait, d'autre fois, brusquement place à de la fibrillation. L'intensité et la durée du ralentissement provoqué *in situ* par le liquide de Locke « vagal » sont, dans une certaine mesure, proportionnelles aux effets cardio-modérateurs de l'excitation du vague du cœur isolé. En résumé, le liquide de perfusion provenant d'un cœur isolé dont on excite le pneumogastrique droit exerce donc, *in vivo*, une action chronotrope vagomimétique nette.

« Si l'on mélange du liquide de Locke « vagal » à du sang normal de chat recueilli dans un dixième de son volume de solution à 1 % d'oxalate sodique, puis qu'on injecte aussitôt ce mélange au chat réduit, la diminution du nombre des battements persiste avec une intensité et une durée presque analogues à celles obtenues par injection du liquide de Locke « vagal » dilué dans la même proportion de liquide de Locke normal additionné d'un dixième de son volume de solution oxalatée. Si le contact entre le sang normal et le Locke « vagal » dépasse deux minutes, l'effet cardio-modérateur est fort atténué ou disparaît même.

Par conséquent le sang normal de chat possède des propriétés inhibitrices pour les effets cardio-modérateurs du liquide de Locke « vagal ».

« Le sang recueilli dans le ventricule droit pendant l'excitation du pneumogastrique droit paraît entraver à un degré plus considérable que le sang normal l'action vagomimétique du liquide de Locke « vagal ». Ceci permettrait peut-être d'expliquer certains résultats négatifs obtenus par diverses techniques destinées à rechercher l'existence *in vivo* de modifications humorales consécutives à l'excitation du pneumogastrique » (1).

Au début de nos expériences sur le chat nous avons utilisé comme réactif, un cœur isolé, maintenu en survie par perfusion avec du Locke, à température et à pression constantes. Mais nous nous sommes vite rendu compte combien notre mode opératoire était défectueux. Au moment de l'injection intra-carotidienne du liquide à éprouver, il nous était impossible, malgré toutes nos précautions, de ne point réaliser dans la circulation de l'organe des variations de pression qui, à elles seules, déterminaient un ralentissement transitoire du rythme. Les résultats obtenus, d'un déterminisme complexe prêtaient à confusion. Après ces essais malheureux nous avons eu recours à la techni-

(1) Ed. ZUNZ et J. LA BARRE. — Démonstration *in vivo* des propriétés cardio-modératrices du liquide provenant d'un cœur perfusé *in vitro* pendant l'excitation du vague. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVIII, 721-724.

que même de ZUNZ et LA BARRE : nous avons adopté, à leur exemple, comme cœur réactif, celui du chat à circulation réduite et avons toujours eu soin, dans le temps de l'injection de retirer à l'animal, par l'artère rénale, une quantité de sang égale à celle de sérum que nous introduisions dans sa circulation par la veine homonyme. Quant aux liquides « vagal » et « de repos » nous les recueillons au sortir de la veine cave supérieure d'un autre cœur de chat perfusé avec du Locke au moyen de l'appareil de Pachon.

Au total nous avons effectué cinq expériences de contrôle.

Au cours de trois d'entre elles nous avons pu reconnaître nettement au « liquide vagal » et à *lui seul* des propriétés cardio-modératrices indiscutables. Dès la fin de l'injection, faite lentement, nous avons vu le cœur se ralentir ; puis au bout d'une minute environ, reprendre un rythme plus rapide. Dans trois essais il nous a été donné de constater, comme RYLANT, que le « liquide vagal » pouvait manifester son action chronotrope négative, bien qu'il provint d'un cœur que l'excitation du nerf n'avait pu mettre en état d'inhibition. Deux fois sur trois, l'expérience s'est terminée par la fibrillation du cœur réactif, à la suite d'une dernière injection de « liquide vagal ».

Voici d'ailleurs, pour illustrer ce qui précède d'exemples concrets, le protocole et des fragments de tracé de deux expériences.

EXPÉRIENCE du 9 février 1928. (TRACÉ XVII).

1^{er} TEMPS. — *Cœur de chat irrigué avec du Locke suivant la méthode de Langendorff.*

Rythme = 200 systoles par minute.

15 h. 20. — Récolte du liquide dit « de repos ».

15 h. 45. — Excitation du vague droit pendant 4 min. (Bob. = 5 cm.). Le cœur présente à quatre reprises des arrêts de 15 sec. Entre chacun d'eux il reprend son rythme normal. Prélèvement de « liquide vagal » (n° 2). Après la cessation de l'excitation le cœur présente des arrêts intermittents qui persistent jusqu'à la fin de l'expérience.

2° TEMPS. — *Chat à circulation réduite.*

Rythme du cœur = 240 systoles par minute.

17 h. 30. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Pas de modification du rythme ou de l'amplitude des battements cardiaques.

17 h. 50. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 2). Ralentissement du cœur. Fréquence = 120 systoles par minute pendant une minute. Deux minutes après l'injection, fréquence = 180 systoles.

Voici une autre expérience où le « liquide vagal » a entraîné de la fibrillation.

EXPÉRIENCE du 4 février 1928. (TRACÉ XVIII).

1^{er} TEMPS. — *Cœur de chat irrigué avec du Locke suivant la méthode de Langendorff.*

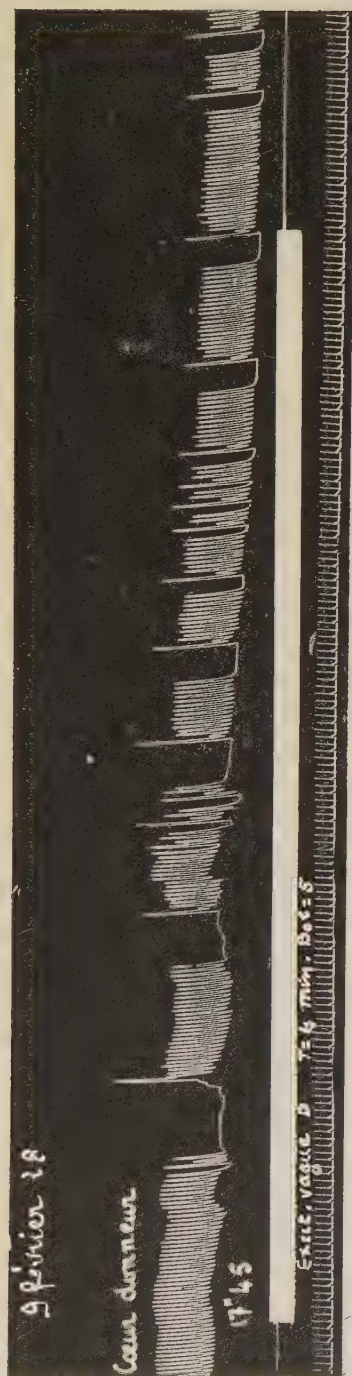
Rythme = 140 systoles par minute.

16 h. 28. — Récolte de liquide dit « de repos ».

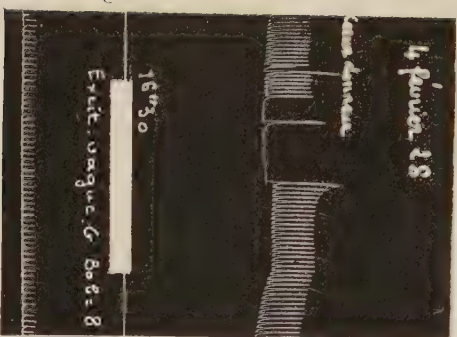
16 h. 30. — Excitation du vague gauche pendant 30 sec. (Bob. = 8 cm.). Arrêt du cœur pendant 20 secondes ; une systole pendant ce laps de temps. Récolte de « liquide vagal » (n° 1).

2° TEMPS. — *Chat à circulation réduite.*

18 h. 10. — Injection de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 1). Le cœur, dès la fin de l'injection, se ralentit, puis devient fort irrégulier. Pendant 1 min. groupes de 2 sys-



TRACÉ XVII. — Cœur isolé (de chat) irrigué avec du Locke et second chat à circulation réduite (par anastomose aortico-cave). Le liquide utilisé à la perfusion du premier cœur a été recueilli : 1° en dehors de toute excitation nerveuse (liquide de repos) ; 2° pendant une excitation du vague (celle dont le tracé est reproduit) à 17 h. 45. Effets comparés sur le cœur du deuxième chat, à circulation réduite, de l'injection intraveineuse de ces deux échantillons.



TRACÉ XVIII. — *Cœur isolé (de chat) irrigué avec du Locke et second chat à circulation réduite.* Le liquide de pertison du premier cœur est recueilli pendant une excitation du vague (celle dont on reproduit le tracé) à 16 h. 30. Cet échantillon est injecté à 18 h. 10 dans la veine rénale du chat à circulation réduite. Le cœur de cet animal s'accélère, se ralentit, retrouve sa fréquence initiale, présente de l'arythmie et enfin fibrille.

toles avec pauses de 3 à 4 sec., puis reprise d'un rythme ralenti pendant 2 min. et enfin nouvelles irrégularités qui aboutissent à un état irrémédiable de fibrillation.

Deux expériences de ce groupe ne nous ont donné qu'un résultat nul. Le « liquide vagal », non plus que celui « de repos », n'a engendré les moindres modifications de rythme du cœur réactif.

Le tableau suivant résume tous ces résultats.

Expériences sur le chat

Dates des expériences	Excitation du vague du cœur donneur			Effets sur le cœur réactif		
	Heure	Excitation	Résultat	Heure	Quantité de liquide	Résultat
28-12-27	16 h. 10	1 m. 15 s. (Bob = 5)	0	17 h. 30	10 cc.	Brady-arythmie
	16 h. 15	1 min. (Bob = 0)	0	17 h. 35	10 cc.	Brady-arythmie
31-12-27	17 h. 30	1 m. 30 s. (Bob = 0)	Ralentissement Extra-systoles	18 h. 55	10 cc.	0
	17 h. 50	2 min. (Bob = 0)	Brady-arythmie	19 h. 20	10 cc.	Ralentissement puis fibrillation
	18 h. 10	1 m. 30 s. (Bob = 0)	Ralentissement	19 h. 40	10 cc.	0
4-1-28	16 h.	1 min. (Bob = 10)	Arrêt	17 h. 29	10 cc.	0
	16 h. 04	40 sec. (Bob = 10)	Arrêt	17 h. 29	10 cc.	0
	16 h. 15	30 sec. (Bob = 5)	Arrêt	17 h. 50	10 cc.	Bradycardie très passagère
4-2-28	16 h. 30	30 sec. (Bob = 8)	Arrêt	18 h. 10	10 cc.	Ralentissement et fibrillation
	16 h. 40	40 sec. (Bob = 0)	0	17 h. 48	15 cc.	Effet inotrope négatif
9-2-28	15 h. 30	1 min. (Bob = 10)	0	17 h. 45	10 cc.	Ralentissement temporaire
	15 h. 45	4 min. (Bob = 5)	Brady-arythmie	17 h. 50	10 cc.	Ralentissement temporaire
	16 h. 15	6 min. (Bob = 4)	Brady-arythmie	18 h. 14	8 cc.	Ralentissement temporaire

Nous nous sommes assurés, entre temps, que la répétition des injections de sérum ne pouvait à elle

seule déterminer les phénomènes observés. Ainsi, au cours de l'expérience du 5 janvier 1928, nous avons introduit dans la circulation d'un chat, sans modifier les battements de son cœur, plus de 60 cc. de Locke frais, par fraction de 10 cc. à 2 minutes d'intervalle. Le 10 janvier 1928, la même agression, faite en utilisant du liquide « de repos », n'a pas eu davantage d'effet. Toutefois à mesure que s'exagère la dilution du sang par le sérum minéralisé, on voit survenir d'ordinaire un ralentissement et un affaiblissement *progressifs* des contractions cardiaques, non passibles de correction spontanée. Jamais on n'observe, en tout cas, la bradycardie soudaine et transitoire que détermine l'injection intra-veineuse de « liquide vagal ».

En résumé il n'est pas douteux que chez le chat, le liquide de Locke provenant d'un cœur isolé dont on faradise le vague n'acquiert généralement, pendant cette excitation, un pouvoir chronotrope négatif. Par contre, si ce liquide est recueilli en dehors de toute excitation nerveuse, il reste sans action sur le rythme du cœur réactif.

CHAPITRE V

Signification physiologique de la substance vagale

L'étude historique qui ouvre ce mémoire nous a enseigné que les recherches faites sur le « transport humoral de l'excitation nerveuse vagale » ont abouti à des résultats variables et même contradictoires, dont on s'efforce d'atténuer le désaccord en invoquant de multiples hypothèses auxiliaires, plus ou moins plausibles.

Nous-mêmes, dans nos recherches effectuées sur divers animaux de laboratoire (grenouille, tortue, chat, chien) n'avons pas été plus heureux. Il s'en faut que tous les faits que nous avons recueillis soient également favorables à l'hypothèse d'une substance cardio-moderatrice qui, libérée par l'excitation du vague, passerait dans les humeurs.

Il paraît bien difficile de fournir une explication univoque de ces résultats disparates. Nous ne pouvons cependant éluder cette tâche.

Le problème posé par les recherches de Lœwi et de ses continuateurs apparaît, à la réflexion, fort com-

plexe. Il implique, pour le moins, l'examen de trois questions primordiales :

1° Se forme-t-il réellement dans le cœur pendant l'excitation du vague une substance cardio-modératrice ?

2° Cette substance, si tant est qu'elle existe, passe-t-elle normalement dans le sang ?

3° Enfin, joue-t-elle *in situ* un rôle physiologique dans la réalisation de l'inhibition, ou n'est-elle qu'une résultante d'un métabolisme modifié par l'action nerveuse ?

Nous examinerons successivement ces trois points.

1° SE FORME-T-IL RÉELLEMENT DANS LE CŒUR, PENDANT L'EXCITATION DU VAGUE, UNE SUBSTANCE CARDIO-MODÉRATRICE ?

Nous ne pouvons guère en douter après cette double constatation que l'excitation du vague confère, non seulement au liquide de perfusion cardiaque, mais encore à l'extrait myocardique, des propriétés cardio-modératrices.

Même si l'on admet (comme nous le ferons plus loin en donnant les raisons de notre attitude) que la substance, support de telles propriétés, ne diffuse dans le liquide d'irrigation qu'en raison des particularités extra-physiologiques réalisées par le dispositif expérimental choisi, il n'en est pas moins vrai que son apparition dans le perfusat, *exclusivement après exci-*

tation du vague « met en évidence un changement chimique très net survenu (alors) dans l'intimité du tissu » (H. FREDERICQ) (1).

Les recherches faites sur les extraits de cœur plaident dans le même sens. Nous nous sommes assurés de l'exactitude des résultats publiés par WITANOWSKI et par PLATTNER. En suivant exactement la technique qu'indiquent ces auteurs, nous avons préparé des extraits myocardiques qui, presque constamment (neuf fois sur dix), se sont montrés doués d'une action inotrope négative évidente. Cette action était indiscutablement plus accusée, *se traduisant même par des effets chronotropes*, lorsque le fragment cardiaque (dont provenait l'extrait) avait été excisé sitôt après une excitation efficace du vague ; elle se montrait encore très notable, bien que déjà réduite, lorsque nous avions opéré le prélèvement du tissu cinq minutes après cessation de l'inhibition.

Sans doute ne doit-on pas admettre, sans quelque réserve, l'identité des substances cardio-modératrices trouvées dans le cœur et son liquide de perfusion ; nous ne saurions cependant nous empêcher de remarquer en faveur de leur parenté —sinon de leur filiation — qu'elles possèdent les mêmes actions physiologiques et, par surcroît, se réclament des mêmes conditions de production.

(1) FREDERICQ. — Réunion plénière Soc. Biol., 27 mai 1927.

2° LA SUBSTANCE CARDIO-MODÉRATRICE LIBÉRÉE PAR
L'EXCITATION DU VAGUE PASSE-T-ELLE NORMALEMENT
DANS LE SANG ?

S'il en était ainsi, la substance vagale serait une sécrétion interne, à laquelle on ne pourrait plus contester le titre d'hormone. Après avoir participé à l'inhibition cardiaque, elle déclencherait, à distance, les diverses activités fonctionnelles soumises au contrôle du pneumogastrique. Lœwi par l'emploi même des termes « humorale Uebertragbarkeit » a permis qu'une telle conception s'accréditât.

Si la substance vagale existe, elle doit plus vraisemblablement se consommer au lieu même de sa production et de son action.

On ne peut nier cependant, qu'au cours d'expériences favorables, la substance ne diffuse dans le liquide de perfusion des cœurs en survie qu'on soumet à l'excitation du vague. Mais il s'agit là, croyons-nous, d'un phénomène de perméabilisation anormale des tissus, relevant de conditions artificielles d'irrigation et sans équivalent physiologique. C'est la conviction à laquelle nous ont conduit nos expériences.

Chez la tortue dont le cœur était irrigué suivant la méthode de MAREY, soit avec du Ringer, soit avec du sang défibriné, le liquide de perfusion n'a jamais acquis, pendant les excitations les plus efficaces du vague, le moindre pouvoir cardio-modérateur (inotrope ou chronotrope).

Chez le chien, c'est vainement que nous avons cherché à dépister *dans le sang coronaire même* une substance vagale active, bien que nous prissions les précautions les plus strictes pour éviter sa dilution ou sa déperdition.

Toutefois chez la grenouille (à condition de n'introduire dans le ventricule lié sur une canule de Straub qu'une petite quantité de Ringer, *non renouvelé*) nous avons obtenu, de façon d'ailleurs inconstante, les résultats de « transport humoral de l'excitation nerveuse » décrits par LÖEWI. De même, chez des chats dont le cœur était irrigué avec du Locke, nous avons vérifié l'exactitude des faits observés par RYLANT, ZUNZ et LA BARRE : le liquide qui s'écoule de l'organe pendant une excitation efficiente du vague, recueilli et injecté dans la circulation réduite d'un autre chat, peut déterminer chez ce dernier une diminution transitoire fort nette de la fréquence et de l'amplitude des battements cardiaques.

Mais précisément, dans ces cas, l'irrigation utilisée pour maintenir le cœur en survie est franchement anormale. Les solutions de Ringer et de Locke ne peuvent être qualifiées de physiologiques que par euphémisme ; quant au procédé de leur mise en contact avec l'organe, surtout dans le cas du cœur de grenouille, il réalise moins une circulation qu'une sorte de macération *in vivo*.

Nous ne ferons pas ici le procès des sérums minéralisés. Certes ils rendent les plus grands services quand il s'agit de déterminer les conditions chimiques

et physico-chimiques de milieu qu'exige, pour son maintien, l'activité fonctionnelle des divers organes exportés. Mais on ne peut les considérer, vraiment, comme des liquides de choix qui garantiront à ces organes un fonctionnement le plus normal possible. Rappelons seulement avec quelle fréquence le cœur qu'ils irriguent présente des troubles de son rythme [allorhythmie (HUMBLET), dissociation auriculo-ventriculaire, (WYBAUW), fibrillation...], avec quelle facilité l'appareil nerveux inhibiteur perd son aptitude à jouer (WYBAUW) pour la recouvrer d'ailleurs — nous l'avons signalé — dès qu'on remplace la solution saline par du sang défibriné.

Il n'y a donc pas lieu de s'étonner qu'on puisse observer, *ou non*, le passage de la substance cardio-modératrice dans la circulation coronaire ou dans les cavités ventriculaires pendant l'excitation du vague selon la nature du liquide (sérum ou sang) utilisé à la perfusion.

LOEWI d'ailleurs, dans sa discussion avec PATRIZZI, (comme le rappelait H. FREDERICQ à la réunion plénière de la Biologie) admet lui-même « que le liquide de Ringer perméabilise le cœur de grenouille et permet la libération de la substance vagale. »

Mais mieux encore que l'autorité du pharmacologue de Graz, nous pouvons invoquer ici les résultats de l'expérience. Nous l'avons exécutée chez le chien. Voici comment :

Le cœur d'un premier sujet est irrigué par les vaisseaux cervicaux d'un congénère suivant la technique

que nous avons déjà donnée (page 80), à cette différence près toutefois que la circulation du perfusé est réduite au train antérieur, par anastomose aortico-cave. On excite alors le vague droit du cœur irrigué qui s'arrête de battre, sans que le cœur réactif du donneur présente la moindre modification chronotrope ou inotrope. C'est la reproduction de faits connus (cf. page 103).

Puis on sépare le cœur irrigué de ses connexions vasculaires avec le donneur et on le perfuse maintenant (selon la méthode de LANGENDORFF) avec du liquide de Locke à 37°. Ce liquide est recueilli au sortir de la veine cave supérieure : 1° alors que le cœur bat normalement ; 2° alors qu'il est mis en état d'inhibition par excitation de son vague. Les deux sortes d'échantillon, « liquide de repos » et « liquide vagal », sont alors successivement injectés dans la circulation réduite de l'autre chien, tandis qu'on prend soin, à l'exemple de ZUNZ et LA BARRE, de retirer, dans le temps même de l'injection, une quantité de sang égale à celle de sérum introduit. Les résultats sont très nets : *seul le sérum qui a traversé le système vasculaire du cœur donneur pendant l'excitation du vague se montre propre à ralentir le cœur réactif.*

Voici le protocole et le tracé d'une expérience de ce type.

EXPÉRIENCE du 24 février 1928. (TRACÉS XIX et XX).

Chien perfuseur P. ♂, 5 k., chloralosé à 14 heures.

Chien dont on se propose d'irriguer le cœur : ♂, 4 k. 500, chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 20. — Le cœur est irrigué.

Fréquence du cœur irrigué D = 120 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur P = 156 systoles par minute.

15 h. 46. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Ce cœur ne présente qu'une systole pendant la durée de l'excitation. Le rythme du cœur du perfuseur ne subit aucune modification.

La circulation du chien perfuseur est réduite au train antérieur par anastomose aortico-cave.

Fréquence du cœur irrigué = 144 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur = 132 systoles par minute.

16 h. 35. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur pendant la durée de l'excitation. Le rythme du cœur du perfuseur ne subit aucune modification.

17 h. 10. — On pince les anastomoses artérielle et veineuse entre le perfuseur et le cœur D ; l'irrigation de ce dernier est alors réalisé avec du Locke (appareil de Pachon).

Fréquence du cœur irrigué = 54 systoles par minute.

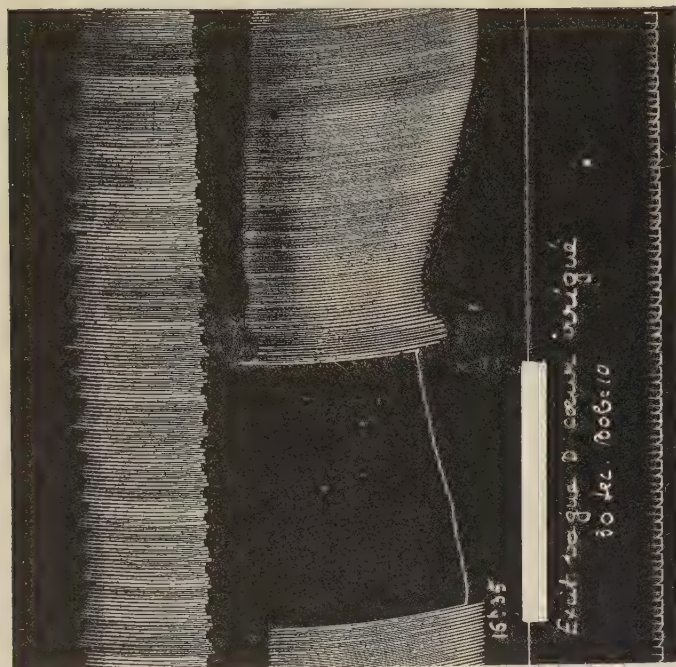
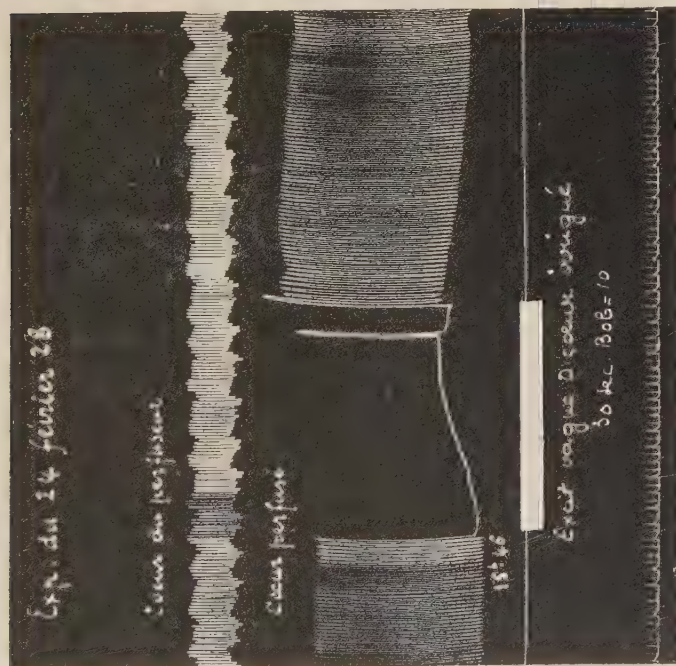
Débit (circulation coronaire) = 65 cc. par minute.

17 h. 21. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'arrête pendant la durée de l'excitation. Il reprend ses battements sur un rythme accéléré et présente 1 min. après la fin de l'excitation une extra-systole. Le rythme du cœur devient rapidement irrégulier. (Tracé XX, I).

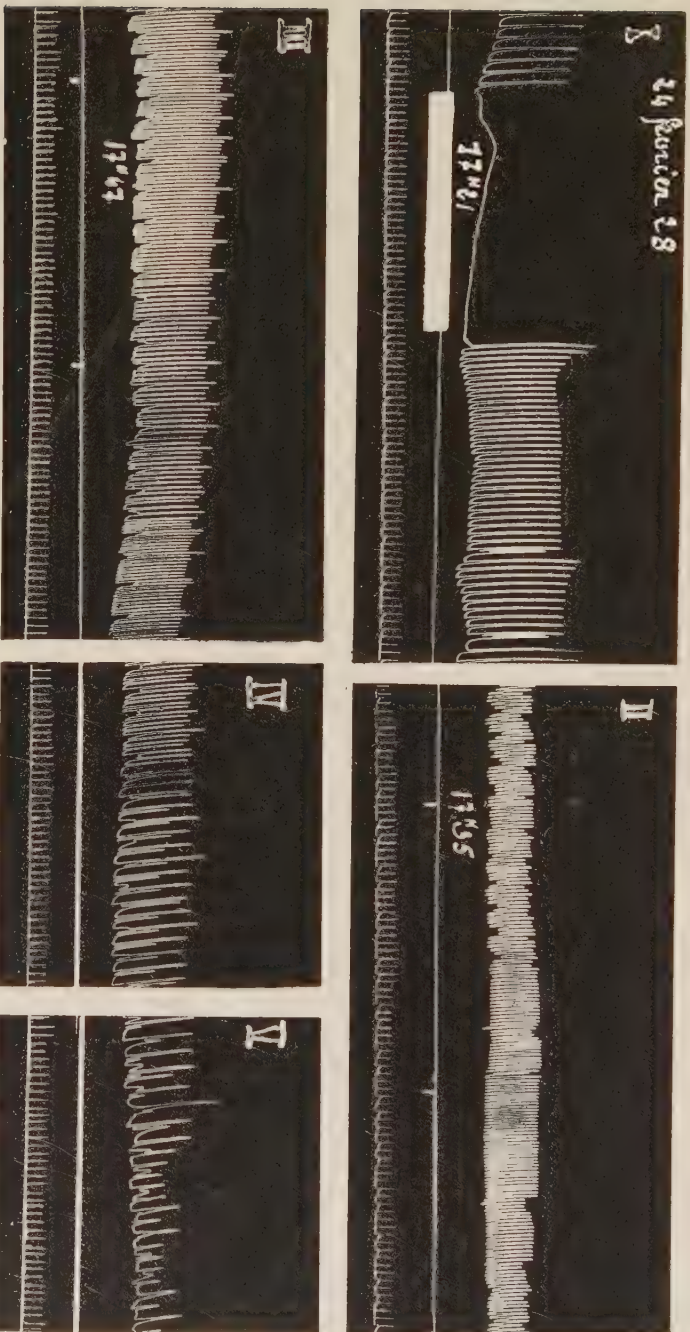
Récolte de « liquide vagal ».

17 h. 35. — Injection dans la veine rénale droite du chien perfuseur de 15 cc. de liquide de Locke prélevé en dehors de toute excitation du vague. Pendant cette injection, on laisse s'écouler par l'artère rénale gauche une quantité équivalente de sang pour éviter toute modification d'ordre hydro-dynamique.

Le cœur du chien perfuseur P. conserve un rythme normal. Fréquence des battements = 132 systoles par minute. (Tracé XX, II).



TRACÉ XIX. — Cœur de chien irrigué par un congénère. L'excitation du vague droit du cœur « irrigué » pendant 30 secondes ne provoque aucune modification du rythme cardiaque du perfuseur, ni avant (15 h. 46) ni après (16 h. 35) réduction de la circulation de cet animal par anastomose aortico-cave.



Tracé XX (suite du tracé XIX). — Le cœur de chien, perfusé dans la première partie de l'expérience avec le sang carotidien d'un congénère, est maintenant entretenu en survie par apport de liquide de Locke. On recueille ce liquide: 1° en dehors de toute excitation nerveuse (liquide de repos); 2° pendant une excitation du vague (celle dont on reproduit le tracé en I) à 17 h. 21. (liquide vagal). Ces deux échantillons sont successivement injectés dans la circulation réduite du chien perfuseur, le premier à 17 h. 35 (II), le second à 17 h. 47 (III, IV, V). Comparer les effets cardiaques déterminés par ces deux liquides.

17 h. 47. — Injection dans la veine rénale droite, avec les mêmes précautions que précédemment, de 15 cc. de « Locke vagal ». 20 secondes après le début de cette injection, le cœur se ralentit : la fréquence de ses battements tombe à 104 par minute. 15 sec. après la fin de l'injection (III) le cœur s'accélère (132 systoles par minute), puis se ralentit à nouveau, présente des extra-systoles (IV), devient irrégulier et finalement, au bout de 4 min. se met à fibriller (V).

Un point est à noter :

Faisons remarquer que pendant l'excitation du vague, à 16 h. 35, la quantité de sang que le cœur irrigué, en état d'inhibition, déversait chez le perfuseur était sensiblement le double de la quantité de « Locke vagal » injecté à 17 h. 47.

Si le sang coronaire, pendant l'inhibition cardiaque, entraînait de la substance vagale, *au même titre que le Locke*, son apport, chez le transfusé réactif, devrait engendrer les mêmes effets que ce liquide. Expliquera-t-on les résultats que l'on constate en admettant que la substance active, dans le premier cas, passe bien dans la circulation, mais se détruit au contact du sang ? Nous répondrons que cette destruction n'est pas immédiate (ZUNZ et LA BARRE) et qu'une telle hypothèse se trouve démentie par le fait même que le « Locke vagal », injecté dans une veine, éprouve bien, lui aussi, ce même contact avec le sang ; il n'en manifeste pas moins ses propriétés cardio-modératrices !

Nous nous croyons donc autorisés à conclure que *normalement* le cœur n'abandonne pas au *sang* qui l'irrigue de substance vagale ; il n'en cède qu'à des liquides de perfusion réalisant des conditions imparfaites, extra-physiologiques, de circulation.

3° QUELLE EST ENFIN LA SIGNIFICATION
DE LA SUBSTANCE VAGALE ?

L'étude des extraits et des perfusats cardiaques établit entre l'excitation du vague et la production d'une substance cardio-modératrice l'existence d'une relation qu'il est bien difficile de récuser. Mais le problème essentiel n'est point par là résolu. Car reste à préciser la signification qu'il convient d'accorder à la substance en cause. Est-elle *condition* ou *effet* de l'inhibition ?

Les auteurs qui lui accordent le premier rôle, le font en invoquant son action analogue à celle du vague. Ce serait un curieux hasard, estime LÖEWI, que la contraction cardiaque, modifiée par l'intervention nerveuse, eût précisément pour conséquence l'apparition de substances capables d'entraîner les mêmes modifications d'activité.

H. FREDERICQ qui se garde prudemment de toute conclusion ferme et prématurée avoue cependant « être impressionné par le fait que la substance nouvelle agit sur l'organe terminal précisément dans le même sens que l'excitation nerveuse » (2).

Cet unique argument ne nous paraît pas cependant décisif.

a) L'identité d'action qu'on invoque est loin de se vérifier constamment. Nombre de physiologistes ont

(2) H. FREDERICQ. — (Loc. cit.).

cité des expériences où l'effet engendré par « le transport du contenu ventriculaire » se révélait; chez la grenouille, le contraire de celui qu'avait déterminé l'excitation préalable du nerf. Nous avons nous-même fourni de tels exemples. Que le liquide de perfusion cardiaque puisse manifester une action inotrope tantôt négative et tantôt positive, on le conçoit aisément dans l'hypothèse d'un transport humoral de l'excitation puisque le nerf excité est vago-sympathique. Mais ce qui devient incompréhensible, c'est que l'on découvre à ce liquide le pouvoir de déterminer sur le cœur réactif un état fonctionnel inverse de celui qu'avait provoqué le nerf. Ce n'est donc pas par l'intermédiaire de la substance apparue dans le perfusé que le vague avait agi !

b) D'autre part on doit noter que le liquide vagal engendre assez souvent, du moins chez le chien et le chat, une action toxique. ZUNZ et LA BARRE, nous-même, avons vu son injection déclencher, non plus seulement de la bradycardie, mais par surcroît des contractions alternées, du bigéminisme, de l'arythmie, de la fibrillation ventriculaire... Les tracés XVIII et XX en fournissent l'évidente preuve. Serait-ce le mode d'agir d'une substance vraiment physiologique ? (3)

(3) PETZETAKIS dans sa thèse (1916) a bien montré que l'excitation faradique, suffisamment prolongée, du vague, peut provoquer de la fibrillation cardiaque : celle-ci, passagère, se localise d'ordinaire exclusivement aux oreillettes. Nous ne croyons pas que la fibrillation ventriculaire, déterminée dans nos expériences par l'injection à l'animal réactif de liquide « vagal », puisse être retenue comme une nouvelle preuve en faveur du transport humoral d'un phénomène qui n'avait pas été obtenu par l'excitation directe du nerf.

c) Enfin, remarquons-le, la propriété de modifier l'activité cardiaque dans le sens même du nerf vague est, au demeurant, banale. Nombre d'agents pharmacodynamiques, d'ailleurs sans parenté chimique, tels que pilocarpine, choline, sels de potassium... la possèdent. Qu'une substance présente dans les extraits ou les perfusats d'un cœur inhibé la manifeste à son tour, l'hypothèse d'une coïncidence fortuite n'a rien, après tout, d'in vraisemblable. Il se pourrait que la substance en cause ne fût qu'un simple produit de métabolisme, plus abondamment libéré au moment de l'inhibition. De fait, — autant qu'on est en droit de l'identifier par les seules modifications fonctionnelles qu'elle suscite, — on la retrouve dans les extraits d'organes les plus divers : muscle, nerf (WITANOWSKI) foie, rein, rate, poumon, ovaire... et cette ubiquité semble bien contredire la spécificité que certains auteurs lui accordent.

Voici, à titre d'exemple, une expérience où des tissus différents ont fourni, comme le cœur lui-même, des extraits doués de propriétés « vagales ».

EXPÉRIENCE du 29 février 1928. (TRACÉ XXI).

Extraits de cœur et d'organes divers de chien.

Réactif : cœur de grenouille et de tortue.

A. *Préparation des extraits.*

1° Prélèvement de 0 gr. 47 de tissu cardiaque dans la région de la pointe, pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 1 gr. de tissu cardiaque dans la même région après une excitation du vague droit de 3 min. 30 sec. ayant entraîné un arrêt de 40 sec. suivi d'un fort ralentissement.

3° Prélèvement de 1 gr. 10 de tissu cardiaque dans la même région 5 min. après la fin de l'excitation du vague.

4° Prélèvement de 0 gr. 42 de poumon.

5° Prélèvement de 1 gr. 15 de rein.

6° Prélèvement de 1 gr. 60 de rate.

7° Prélèvement de 1 gr. 65 de foie.

8° Prélèvement de 0 gr. 55 d'ovaire.

Ces divers fragments d'organes servent à préparer des extraits selon la technique de WITANOWSKI décrite page 112.

B. *Essai des extraits.*

1° Un premier cœur de grenouille sert de réactif. Seul l'extrait « de cœur vagal » se montre doué d'un pouvoir inotrope négatif. L'organe test paraît peu sensible.

2° Un deuxième cœur est alors utilisé : les essais des différents extraits donnent les résultats suivants :

— L'extrait de « cœur normal » produit un effet inotrope négatif et l'apparition, après 1 min. 30 sec., d'un rythme bigéminé ; diminution du tiers de l'amplitude des battements cardiaques. Après 2 min. 30 sec. lavage.

— L'extrait de « cœur vagal » entraîne très rapidement un fort ralentissement : 7 systoles d'amplitude diminuée par minute. Après 4 minutes, lavages ; le cœur reprend progressivement son rythme antérieur.

— L'extrait de « cœur normal » prélevé 5 min. après l'excitation du vague produit un fort effet inotrope négatif ; l'amplitude des battements cardiaques diminue des trois quarts. Après 1 min. 30 sec. lavages.

— L'extrait de rein entraîne un effet inotrope négatif ; diminution de la moitié de l'amplitude des battements ; rythme bigéminé. Lavage après 3 minutes : reprise du rythme antérieur.

— L'extrait de rate produit un effet inotrope négatif ; diminution de la moitié de l'amplitude des battements, rythme bigéminé. Lavage après 3 minutes : retour du rythme normal.

— L'extrait de poumon provoque une diminution du tiers de l'amplitude des battements, rythme bigéminé.

Lavage après 2 minutes : reprise des contractions normales.

— L'extrait de foie produit un effet inotrope négatif intense (les battements ne s'inscrivent presque plus) que fait disparaître le lavage.

Remarquons que ces extraits ont tous entraîné l'apparition d'un rythme bigéminé : nous avons constaté le même fait après l'injection de « Locke vagal » chez l'animal réactif au cours de nos expériences sur le chat et le chien. (cf. tracés XVIII et XX).

3° Un cœur de tortue irrigué selon la méthode de MAREY sert de réactif.

— L'extrait de « cœur vagal » produit un ralentissement (4 systoles par minute) qui disparaît après lavage.

— Les autres extraits restent sans effet appréciable (4).

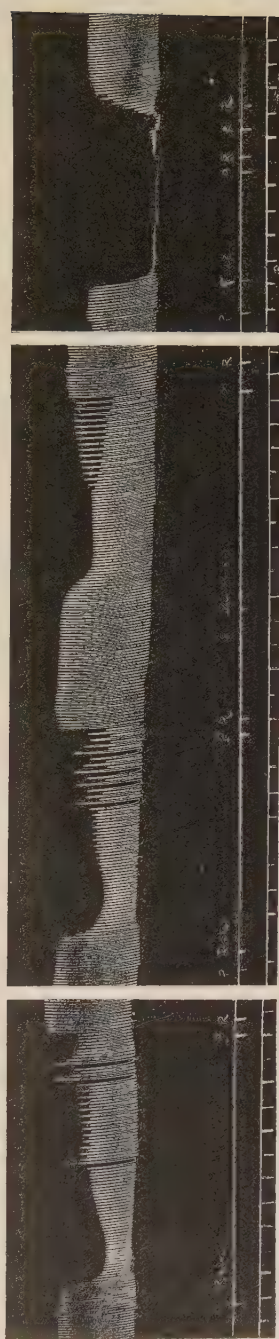
*
**

Pour conclure, il nous paraît difficile d'accorder, dans le mécanisme intime de l'inhibition, un rôle essentiel et spécifique aux substances cardio-modératrices que présentent les extraits et perfusats provenant de cœurs soumis à l'excitation du vague, quand nous découvrons que la plupart des organes contiennent et livrent des substances identiques, ou du moins douées des mêmes propriétés.

Jusqu'à plus ample informé, il nous paraît vraisemblable de les considérer toutes comme des produits d'un métabolisme plus ou moins modifié par l'excitation nerveuse.

(4) Cette expérience montre de quelle importance est la sensibilité du cœur réactif dans l'appréciation des propriétés cardio-modératrices éventuelles des extraits d'organes.

Nous devons ajouter que de telles expériences ne donnent pas constamment des résultats positifs.



TRACÉ XXI. — Effets des extraits de cœur et d'organes divers de chien (préparés selon la technique de Witanowski) sur le rythme d'un cœur de grenouille réactif. Tous ces extraits (cœur, rein, rate, foie...) sont doués, à des degrés inégaux, de propriétés cardio-modératrices.

Résumé et Conclusions

1. Le mécanisme intime de l'action inhibitrice du vague reste une énigme. Quelques auteurs admettent que l'excitation du nerf libère certains agents chimiques, aptes à réduire temporairement l'activité rythmique et la puissance contractile du myocarde. Ce rôle, d'après HOWELL et DUCKE serait rempli par le potassium. Pour LÖEWI et ses disciples, il reviendrait à une substance organique labile, encore mal définie, peut-être apparentée à l'acétyl-choline, dite substance ou « hormone » vagale.

2. Les expériences qui étayaient cette conception du mode d'action du vague ont comporté la mise en jeu de techniques variées, sur des animaux très divers. Les résultats qu'elles ont fournis sont inconstants, contradictoires, inégalement dignes de crédit et ne peuvent être conciliés qu'à l'aide de nombreuse hypothèses auxiliaires invérifiables.

Nos propres recherches sur le sujet ont également abouti à des constatations discordantes : les unes favorables, les autres contraires à la notion de transmissibilité humorale de l'excitation nerveuse.

3. La discussion des résultats obtenus dans de telles recherches porte essentiellement sur trois points :

a) Se forme-t-il réellement dans le cœur pendant l'excitation du vague une substance cardio-modératrice ?

b) Cette substance passe-t-elle normalement dans le sang ?

c) Joue-t-elle enfin un rôle physiologique dans la réalisation de l'inhibition ? ou n'est-elle qu'une résultante d'un métabolisme modifié par l'action nerveuse ?

4. D'après les recherches de WITANOWSKI, de PLATTNER (recherches dont nous avons confirmé nous-même les résultats), il est possible d'extraire du myocarde une substance cardio-modératrice dont les caractères essentiels sont : sa solubilité dans l'alcool acide, son insolubilité dans l'éther. Fait important, cette substance, déjà présente dans un cœur qui bat normalement s'y décèle encore plus abondante après l'excitation du vague.

Autant qu'on en peut juger d'après de simples analogies d'action, c'est elle qu'on retrouve dans les perfusats du cœur mis en état d'inhibition.

5. Il est fort peu probable que cette substance cardio-modératrice, libérée dans le tissu musculaire cardiaque pendant la faradisation du vague, passe *normalement* dans la circulation sanguine. Personnellement nous n'avons vérifié « son transport humoral » que dans les seuls cas où le cœur était l'objet d'une irrigation défectueuse : emploi d'une solution de Ringer-Locke qui stagne dans un ventricule de grenouille ; ou parcourt, à débit ralenti, sous faible pression, le

système coronaire d'un mammifère. Quand on réalise des conditions de perfusion aussi physiologiques que possible, (en usant par exemple de la méthode de MAREY chez la tortue, du procédé de HEYMANS et KOCHMANN chez le chien), les résultats de l'excitation du vague restent négatifs : le sang efférent coronaire ne se montre jamais doué de propriétés cardio-modératrices.

Le « transport humoral » de telles propriétés nous semble donc un artefact. *En fait, nous avons constaté que le même cœur de chien, irrigué successivement par du sang normal, puis par du Ringer-Locke, ne conférerait de pouvoir chronotrope ou inotrope négatif au liquide perfuseur, pendant l'excitation du vague, que dans le second cas exclusivement.*

Toutefois, qu'on regarde, ou non, comme un fait extra-physiologique le passage d'une substance cardio-modératrice dans le liquide de perfusion cardiaque, il faut reconnaître que l'excitation du vague exerce sur sa réalisation une influence nette. Mais nous ignorons par quel mécanisme. Le nerf a-t-il pouvoir de modifier la perméabilité du tissu myocardique et partant, de faciliter la diffusion de produits préformés ? Ou bien intensifie-t-il réellement la production de la substance active ? Les recherches que WITANOWSKI, PLATTNER, nous-même avons effectuées avec des extraits provenant de cœurs, soumis ou non à l'action d'arrêt du vague, plaident plutôt en faveur de la seconde interprétation.

6. Reste d'ailleurs à résoudre la question fondamentale. Quelle est la signification de la substance vagale ? Cette substance est-elle *cause* ou *effet* de l'inhibition cardiaque ?

Les auteurs qui lui accordent le premier rôle le font en invoquant son action, analogue à celle du vague. Mais on peut contester la validité de l'argument. Nombre de physiologistes ont cité des expériences où l'effet qu'engendrait « le transport du contenu ventriculaire » se révélait exactement le contraire de celui qu'avait déterminé l'excitation préalable du nerf. En outre, on doit noter que le liquide vagal, chez le chien et chez le chat, détermine assez souvent un effet plus toxique que physiologique, quand il déclenche, non plus de la bradycardie pure, mais de l'arythmie et surtout de la fibrillation (ZUNZ et LA BARRE, nous-même).

Nous serions plutôt tentés d'admettre que la substance en cause résulte d'un métabolisme cardiaque modifié par l'excitation du vague. On ne peut, en tout cas, la considérer comme un produit d'élaboration spécial, propre au myocarde inhibé. En effet, — autant qu'on la peut identifier par les seules modifications fonctionnelles qu'elle engendre sur un cœur réactif, — on la retrouve dans la plupart des organes soumis à la technique d'extraction de WITANOWSKI : muscle strié, nerf, foie, rein, rate, poumon, ovaire...

Une telle ubiquité paraît peu conciliable avec l'attribution d'un rôle vraiment spécifique dans la réalisation de l'inhibition cardiaque.

PIÈCES JUSTIFICATIVES

Expériences sur la grenouille

A. Avec liquide de Ringer sans ergotamine.

DATES	EFFETS DE L'EXCITATION DU VAGO-SYPATHIQUE	EFFETS DU TRANSPORT
14 février 1927..	Arrêt du cœur.	Nul.
21 février 1927..	Arrêt. Accélération.	Nul. Nul.
22 février 1927..	Accélération.	Nul.
24 février 1927..	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
3 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Nul.
4 mars 1927....	Arrêt.	Nul.
5 mars 1927....	Arrêt.	Nul.
8 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
12 mars 1927....	Arrêt, quelques systoles, effet inotrope négatif	Effet inotrope négatif.
15 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
16 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Nul.
18 mars 1927....	Ralentissement.	Nul.
19 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif	Effet inotrope négatif très fugace puis ef- fet inotrope positif.
20 mars 1927....	Effet inotrope négatif.	Nul.

B. Avec le Ringer ergotaminé.

DATES	EFFETS DE L'EXCITATION DU VAGO-SYMPATHIQUE	EFFETS DU TRANSPORT
14 février 1927..	Arrêt puis ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
24 février 1927..	Arrêt.	Nul.
3 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
8 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif.
	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif supprimé par l'atropine.
11 mars 1927....	Effet inotrope négatif.	Nul.
12 mars 1927....	Arrêt, quelques systoles avec effet inotrope négatif.	Effet inotrope négatif supprimé par l'atropine.
16 mars 1927....	Ralentissement et effet inotrope négatif.	Nul.
18 mars 1927....	Ralentissement.	Nul.
22 mars 1927....	Effet inotrope négatif.	Effet inotrope positif.

Expériences sur la tortue

I. Expériences sur le cœur de tortue irrigué selon la technique de Lœwi

Une canule type Straub de 2 cm. de diamètre est introduite par l'aorte jusque dans le ventricule. Préparation des deux vagues au cou. Enregistrement graphique des changements du diamètre antéro-postérieur du cœur (deux tambours conjugués).

Expérience du 17 janvier 1927

9 h. 45. — On met 2 cc. de liquide de Ringer dans la canule. Le cœur bat régulièrement. Fréquence = 10 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

9 h. 53. — On met 2 cc. de liquide de Ringer dans la canule et on excite le vague droit (Temps = 5 minutes, Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 6 systoles. Pendant le ralentissement, le niveau du liquide baisse dans la canule et les oreillettes se distendent. Pour prélever le liquide dès la fin de l'excitation, il faut attendre que les oreillettes expulsent peu à peu le liquide qui s'y est accumulé. « Liquide vagal » (n° 2).

10 h. 15. — On irrigue le cœur avec le « liquide de repos » (n° 1). Amplitude des battements cardiaques régulière ; fréquence = 11 systoles. Au bout de trois minutes on remplace le liquide n° 1 par le « liquide vagal » (n° 2). Aucune modification de l'amplitude. Fréquence = 12 systoles.

10 h. 55. — On irrigue le cœur avec du sang carotidien défibriné de chien. Pas de modification de l'amplitude des battements ; fréquence = 12 systoles.

11 h. 12. — On irrigue le cœur avec du sang carotidien de chien prélevé pendant une excitation du vague (Excit. du vague droit de 2 min. ayant provoqué un arrêt complet du cœur) et défibriné. Une extra-systole ; fréquence = 12 systoles par minute.

Le cœur fléchit rapidement, les oreillettes se distendent de plus en plus ce qui interrompt l'expérience.

Expérience du 18 janvier 1927

9 h. 10. — On met 2 cc. de liquide de Ringer dans la canule. Fréquence = 11 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

9 h. 20. — On met 2 cc. de liquide de Ringer dans la canule ; le vague droit est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Ralentissement amenant la fréquence à 7 systoles par minute pendant la durée de l'excitation. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2).

9 h. 40. — On met le « liquide de repos » (n° 1) dans la canule. Fréquence = 11 systoles par minute.

9 h. 50. — On irrigue le cœur avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 11 systoles par minute. Pas de modification de l'amplitude.

10 h. — On irrigue le cœur avec du sérum de chien (sang carotidien). Fréquence = 10 systoles.

10 h. 20. — On irrigue le cœur avec du sérum de chien (sang carotidien prélevé après une excitation du vague au cou de 2 min. ayant entraîné un arrêt durable du cœur). Fréquence = 10 systoles par minute sans modifications de l'amplitude des battements.

Expérience du 10 février 1927

10 h. — On met dans la canule 2 cc. de liquide de Ringer. Fréquence = 19 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

10 h. 10. — On met dans la canule 2cc. de liquide de Ringer. A trois reprises on excite le vague droit (Bob. = 0) pendant 1, 2 et 3 min. Chaque fois, ralentissement ; fréquence = 8 systoles. Prélèvement après la troisième excitation. « Liquide vagal » (n° 2).

Lavage du cœur avec du Ringer.

10 h. 30. — On irrigue le cœur avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 19 systoles.

10 h. 45. — On irrigue le cœur avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 19 systoles par minute. Pas de modification de l'amplitude des battements.

Expérience du 14 février 1927

9 h. 30. — On met 2cc. de liquide de Ringer dans la canule. Fréquence = 13 systoles par minute. Prélèvement après 5 minutes. « Liquide de repos » (n° 1).

9 h. 40. — On met 2 cc. de liquide de Ringer dans la canule. A quatre reprises excitation du vague droit (Bob. = 0) pendant 2 à 3 minutes. Ralentissement : fréquence = 9 systoles par minute. Prélèvement. « Liquide vagal » (n° 2).

10 h. — On irrigue le cœur avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 12 systoles par minute.

10 h. 15. — On irrigue le cœur avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 12 systoles par minute. Pas de modifications de l'amplitude des battements.

II. Expériences sur le cœur de tortue irrigué selon la technique de Marey

Préparation des deux vagues au cou. Enregistrement graphique des variations du diamètre antéro-postérieur du cœur. (Deux tambours conjugués) (1).

Expérience du 11 janvier 1927

10 h. 10. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Fréquence = 16 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

(1) On trouvera la description détaillée du mode opératoire page 56.

10 h. 20. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague droit est excité pendant 5 min. (Bob = 0). Ralentissement du cœur. Fréquence = 9 systoles par minute pendant la durée de l'excitation. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2).

Lavage du cœur avec du Ringer.

10 h. 30. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 14 systoles.

10 h. 35. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 14 systoles, d'amplitude régulière. Lavage du cœur au Ringer.

10 h. 55. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Fréquence = 14 systoles. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1').

11 h. 03. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague droit est excité pendant 5 minutes (Bob = 9). Léger ralentissement. Fréquence = 11 systoles. Amplitude des systoles irrégulière. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2').

11 h. 10. — Le cœur est irrigué successivement avec les liquides « de repos » (n° 1') et « vagal » (n° 2'). La fréquence de ses battements n'est pas modifiée.

Expérience du 13 janvier 1927 (matin)

9 h. 30. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Fréquence = 15 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

9 h. 42. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague gauche est excité pendant 5 minutes (Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 5 systoles par minute pendant la durée de l'excitation. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2). Lavage du cœur avec du Ringer.

9 h. 50. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 14 systoles.

9 h. 55. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence : 14 systoles d'amplitude régulière. Lavage du cœur avec du Ringer.

10 h. 15. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Prélèvement après 5 minutes. « Liquide de repos » (n° 1').

10 h. 25. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague gauche est excité pendant 4 min. (Bob. = 0). Arrêt de 20 sec. puis ralentissement. Fréquence = 9 systoles par minute. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2').

10 h. 40. — Le cœur est irrigué successivement avec les liquides « de repos » (n° 1') et « vagal » (n° 2') ; la fréquence de ses battements n'est pas modifiée.

11 h. 10. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de sang artériel défibriné de chien. Il devient irrégulier. Augmentation de l'amplitude de ses battements, extra-systoles. Fréquence = 7 systoles par minute.

11 h. 25. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de sang carotidien défibriné (prélevé chez un chien à la fin d'une excitation du vague au cou de 1 min. (Bob = 10 cm.) ayant entraîné un arrêt du cœur pendant 32 secondes). Fréquence = 9 systoles par minute.

11 h. 35. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. du sang artériel défibriné. Fréquence = 9 systoles par minute.

Expérience du 13 janvier 1927 (soir)

14 h. 55. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Fréquence = 18 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

15 h. Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague gauche est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 9 systoles par minute pendant la durée de l'excitation. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2). Lavage du cœur au Ringer.

15 h. 10. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 17 systoles.

15 h. 18. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 17 systoles. Pas de modifications de l'amplitude des battements.

15 h. 21. — Le vague gauche est excité à trois reprises pendant 1 min. 30 et 45 sec. Ralentissement léger : fréquence = 13 systoles par minute pendant l'excitation. Prélèvement du liquide à la fin de la troisième excitation. « Liquide vagal » (n° 2'). Lavage du cœur au Ringer.

15 h. 30. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2'). Fréquence = 16 systoles. Pas de modification de l'amplitude des battements.

15 h. 45. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang (prélevé dans l'oreillette droite d'un cœur irrigué de chien) défibriné. Fréquence = 13 systoles. L'amplitude des battements augmente.

15 h. 52. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang (prélevé dans le ventricule droit d'un cœur irrigué de chien pendant une excitation efficace — arrêt du cœur de 1 min. — du vague droit) défibriné. Fréquence = 13 systoles.

Expérience du 15 janvier 1927

9 h. 50. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de Ringer. Fréquence = 18 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

10 h. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de Ringer. Le vague droit est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 6 systoles par minute pendant la durée de l'excitation. L'amplitude des battements cardiaques est régulière. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2). Lavage du cœur avec du Ringer.

10 h. 10. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 15 systoles.

10 h. 20. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 14 systoles d'amplitude régulière. Lavage du cœur avec du Ringer.

10 h. 40. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de liquide de Ringer. Fréquence = 14 systoles. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1').

10 h. 48. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de Ringer. Le vague gauche est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Fréquence = 13 systoles. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2').

10 h. 55. — Le cœur est irrigué successivement avec les liquides « de repos » (n° 1') et « vagal » (n° 2') ; la fréquence et l'amplitude de ses battements ne sont pas modifiées.

11 h. 10. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang défibriné de chien. Fréquence = 14 systoles.

11 h. 17. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang carotidien défibriné (prélevé chez un chien à la fin d'une excitation du vague au cou de 2 min. ayant entraîné un arrêt du cœur pendant 1 min. 30 sec.). Fréquence = 14 systoles. Lavage avec du sang défibriné.

11 h. 22. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang prélevé, chez un chien, dans le ventricule droit et défibriné. Fréquence = 14 systoles. Prélèvement après 5 min. « Sang de repos » (n° 1).

11 h. 35. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang (prélevé dans le ventricule droit d'un cœur irrigué de chien pendant une excitation efficace du vague droit au cou) défibriné. (Excitation de 1 min. ayant entraîné l'arrêt du cœur). Fréquence = 14 systoles.

11 h. 40. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de sang défibriné de même provenance. Excitation du vague droit pendant 5 min. (Bob. = 0). Le cœur s'arrête pendant 50 secondes environ puis présente une systole toutes les 30 secondes. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Sang vagal » (n° 2). Lavage du cœur avec du sang défibriné.

11 h. 48 à 11 h. 53. — Le cœur est irrigué avec le « sang de repos » (n° 1).

12 h. — Le cœur est irrigué avec le « sang vagal » (n° 2). L'amplitude des battements cardiaques n'est pas modifiée. Fréquence = 14 systoles. Une extra-systole.

12 h. 10. — Le vague droit est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Fort ralentissement. Fréquence = une systole toutes les 25 secondes. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Sang vagal » (n° 2'). Lavage avec du sang défibriné.

12 h. 20. — Le cœur est irrigué avec le « sang vagal » (n° 2'). Fréquence = 15 systoles par minute.

Expérience du 20 janvier 1927

9 h. 05. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Fréquence = 12 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

9 h. 14. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague gauche est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Ralentissement du cœur : fréquence = 8 systoles. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2).

9 h. 22. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1) puis avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 12 systoles. Pas de modifications de l'amplitude des battements.

9 h. 26. — Le vague droit est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 8 systoles. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2'). Lavage du cœur au Ringer.

9 h. 35. — Le cœur est irrigué une deuxième fois avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 14 systoles.

9 h. 40. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2'). Fréquence = 14 systoles.

10 h. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de sang carotidien défibriné. L'amplitude des systoles augmente.

10 h. 03. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de sang carotidien défibriné (prélevé chez un chien à la fin d'une excitation du vague au cou de 1 min. 30 sec. (Bob. = 5 cm.) ayant entraîné un arrêt du cœur entrecoupé seulement de 4 systoles). Fréquence = 12 systoles d'amplitude régulière. Deux extra-systoles.

Le 21 janvier 1927. *Suite de l'expérience du 20 janvier.*

11 h. — Le cœur dont l'irrigation avec du sang défibriné de chien a été maintenue pendant 25 heures bat régulièrement. Fréquence = 12 systoles. Le vague droit est excité pendant 5 min. Arrêt pendant 1 min. 30 sec. puis apparaissent quelques battements qui se succèdent à intervalle de 5 à 10 sec. jusqu'à la fin de l'excitation. Prélèvement à fin de l'excitation. « Sang vagal » (n° 2).

Lavage avec du sang défibriné.

11 h. 30. — Le cœur est irrigué avec le « sang vagal » (n° 2). Fréquence = 12 systoles. Deux extra-systoles. Pas de modifications de l'amplitude des battements.

Expérience du 25 janvier 1927

9 h. 30. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Fréquence = 10 systoles par minute. Prélèvement après 5 minutes. « Liquide de repos » (n° 1).

9 h. 40. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de Ringer. Le vague gauche est excité pendant 5 min. (Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 6 systoles par minute. Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2). Lavage du cœur avec du Ringer.

9 h. 55. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 8 systoles par minute.

10 h. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 6 systoles par minute. Excitation du vague droit pendant 5 min. (Bob = 0). Fréquence = 6 systoles par minute. Prélèvement du liquide. « Liquide vagal » (n° 2').

10 h. 40. — Le cœur est irrigué successivement avec les liquides de « repos » (n° 1) et « vagal » (n° 2'). La fréquence de ses battements n'est pas modifiée.

10 h. 48. — Le cœur est irrigué avec 5 cc. de sang défibriné de chien. Fréquence = 10 systoles. Prélèvement du « sang normal » (n° 1).

10 h. 55. — Le cœur est irrigué avec du sang défibriné de chien. Excitation du vague droit pendant 3 min. (Bob. = 0) et du vague gauche pendant 2 min. (Bob. = 0). Ralentissement : fréquence = 6 systoles par minute. Prélèvement du « sang vagal » (n° 1). Lavage avec du sang défibriné.

11 h. 05. — Le cœur est irrigué avec le « sang normal » (n° 1). Fréquence = 10 systoles par minute.

11 h. 10. — Le cœur est irrigué avec le « sang vagal » (n° 2). Fréquence = 10 systoles par minute.

Expérience du 27 janvier 1927

10 h. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de Ringer. Fréquence = 30 systoles par minute. Prélèvement après 5 min. « Liquide de repos » (n° 1).

10 h. 12. — Le cœur est irrigué avec 4 cc. de Ringer. Le vague droit est excité pendant 4 minutes (Bob = 0).

Fréquence = 25 systoles par minute. Diminution de l'amplitude des battements cardiaques Prélèvement à la fin de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2).

Lavage du cœur avec du Ringer.

10 h. 45. — Le cœur est irrigué avec le « liquide de repos » (n° 1). Fréquence = 30 systoles par minute.

11 h. 10. — Le cœur est irrigué avec le « liquide vagal » (n° 2). Fréquence = 30 systoles. Aucune modification de l'amplitude.

III. Expériences réalisées sur le cœur de tortue dont on a écrasé le sillon auriculo-ventriculaire.

Cœur in situ. Enregistrement graphique des battements des oreillettes et du ventricule par la méthode de suspension.

Expérience du 4 mai 1927

Après écrasement du sillon auriculo-ventriculaire les oreillettes et le ventricule battent indépendamment

Fréquence des oreillettes = 24 systoles par minute.

Fréquence du ventricule = 16 systoles par minute.

Excitation du vague droit pendant 2 min. 30 sec. (Bob. = 9 cm.). Arrêt des oreillettes. Le rythme du ventricule n'est pas modifié.

Nouvelle excitation du vague droit pendant 1 min. 30 s. (Bob. = 9 cm.). Mêmes effets.

Nouvelle excitation du vague droit pendant 5 min. (Bob. = 9 cm.). Arrêt des oreillettes coupé d'un groupe de 5 à 6 systoles après 2 minutes d'excitation. Sur le ventricule effet inotrope négatif pendant la durée de l'excitation. Au moment de l'apparition du groupe de 5 à 6 systoles auriculaires augmentation de l'amplitude des systoles ventriculaires.

Expérience du 5 mai 1927

Fréquence du cœur = 32 systoles par minute.

Excitation du vague droit pendant une minute (Bob. = 12 cm.). Arrêt des oreillettes et du ventricule qui reprennent aussitôt leur rythme antérieur dès la fin de l'excitation. Un très léger effet inotrope négatif présenté par les oreillettes s'atténue progressivement.

Ecrasement du sillon auriculo-ventriculaire. Le rythme des oreillettes n'est pas modifié. Le rythme du ventricule, très ralenti (6 systoles par minute) est indépendant de celui des oreillettes.

Excitation du vague droit pendant 4 min. (Bob. = 12 cm.). Les oreillettes s'arrêtent; ne s'inscrivent plus sur leur courbe que quelques légères ondulations concomitantes des systoles ventriculaires. A la fin de l'excitation les contractions des oreillettes reprennent progressivement leur rythme et leur amplitude antérieures. La fréquence des systoles ventriculaires n'est nullement modifiée.

Expérience du 9 mai 1927

Reproduite page 70.

Expériences sur le chien

1° Expériences réalisées avec la technique du cœur irrigué ⁽¹⁾

A. Expériences comportant l'irrigation d'un seul cœur

Inscription de la pression carotidienne du chien perfuseur. Cardiogramme du cœur irrigué (méthode de la suspension; deux tambours conjugués) et du cœur de chien perfuseur (cardiographie de Laulanié).

Expérience du 16 novembre 1926

Chien perfuseur ♂, 5 k., chloralosé à 14 heures.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♀, 8 k., chloralosé à 14 h. 10.

Fréquence du cœur irrigué = 84 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur = 228 systoles par minute.

16 h. 30. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bobine = 5 cm.). Le cœur présente un arrêt (seulement entrecoupé de 4 systoles) qui dure jusqu'à la fin de l'excitation. Dès la cessation de cette dernière il reprend son rythme.

La pression du chien perfuseur n'est pas modifiée. Le rythme de son cœur reste inchangé aussi bien pendant l'excitation que dans les deux minutes qui la suivent.

16 h. 32. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 1 min. (Bobine = 5 cm.). Le cœur s'arrête

(1) Technique décrite page 80.

pendant la durée de l'excitation et reprend son rythme antérieur dès la cessation de cette dernière.

La pression du chien perfuseur, le rythme de son cœur ne présentent aucune modification.

17 h. 20. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5). Mêmes résultats.

Expérience du 18 novembre 1926

Chien perfuseur ♂, 9 k., chloralosé à 14 h. 15.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♀, 6 k., chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 45. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 168 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 204 systoles par minute.

16 h. 04. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur se ralentit considérablement et présente 15 systoles pendant la durée de l'excitation. Dès la cessation de cette dernière il reprend son rythme antérieur.

La pression du perfuseur n'est pas sensiblement modifiée. Le rythme de son cœur reste inchangé, aussi bien pendant l'excitation que dans les deux minutes qui la suivent.

16 h. 07. — Même expérience, même résultat.

16 h. 15. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.) et pincement de l'artère anastomotique dans le même temps. Le cœur se ralentit : 10 systoles pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 37. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 15 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur s'accélère et augmente l'amplitude de ses battements ; sa fréquence atteint 276 systoles. Cette accélération persiste le temps de l'excitation, puis diminue progressivement après la cessation de cette dernière.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

17 h. 04. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 15 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur se ralentit

et ne présente que 8 systoles pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

17 h. 35. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur se ralentit et ne présente que 9 systoles pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

17 h. 38. — Même expérience, même résultat.

Expérience du 19 novembre 1926

Chien perfuseur ♀, 6 k., chloralosé à 14 heures.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♀, 11 k., chloralosé à 14 h. 05.

15 h. 35. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 128 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 240 systoles par minute.

15 h. 55. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur présente seulement 5 systoles pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé aussi bien pendant l'excitation que dans les deux minutes qui la suivent. Sa pression baisse pendant la durée de l'excitation.

16 h. 02. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob = 5 cm.). 4 secondes environ après le début de l'excitation, le cœur s'accélère, l'amplitude de ses battements augmente. Sa fréquence atteint 288. Cette accélération persiste le temps de l'excitation puis diminue progressivement après la cessation de cette dernière.

Le rythme du cœur du chien perfuseur ne présente absolument aucune modification de sa fréquence.

Expérience du 23 novembre 1926

Chien perfuseur ♂, 20 k., chloralosé à 14 h. 10.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♀, 6 k., chloralosé à 14 h. 05.

15 h. 05. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 108 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 132 systoles par minute.

15 h. 50. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'arrête pendant toute la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé : sa pression baisse légèrement pendant l'excitation.

15 h. 55. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'accélère. Le rythme de ses battements atteint 156 pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

15 h. 57. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 15 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur s'accélère : le rythme de ses battements atteint 180 ; légère augmentation de leur amplitude. Cette accélération persiste le temps de l'excitation puis diminue progressivement après la cessation de cette dernière.

Légère augmentation de la pression chez le perfuseur contemporaine de l'excitation du ganglion étoilé du cœur irrigué. Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 03. — Même excitation, mêmes résultats.

16 h. 06. — Même excitation, mêmes résultats.

16 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur se ralentit fort peu : fréquence = 72 systoles par minute pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

Expérience du 20 décembre 1926

Chien perfuseur ♂, 16 k., chloralosé à 13 h. 30.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♀, 12 k., chloralosé à 13 h. 40.

14 h. 50. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 96 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 132 systoles par minute.

15 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'arrête pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

15 h. 50. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'arrête. Pendant la durée de l'excitation et 20 sec. après, on pince l'artère anastomotique.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur. Pendant la durée de l'excitation, pincement de l'artère anastomotique.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 10. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.) et pincement simultané de l'anastomose artérielle. Le cœur s'arrête aussitôt et reste arrêté pendant la durée de l'excitation. Dès la fin de celle-ci le cœur reprend progressivement son rythme normal.

Les battements du cœur du perfuseur réactif ne présentent aucune modification ni de leur rythme, ni de leur amplitude.

16 h. 15. — Excitation du vague droit du cœur irrigué (Bob. = 10 cm.) et pincement simultané de l'anastomose artérielle. Le cœur s'arrête et reste arrêté pendant toute la durée de l'excitation que l'on cesse au bout de 20 sec. Le cœur reprend presque aussitôt ses battements sur un rythme légèrement ralenti ; on cesse le pincement de l'anastomose 20 sec. après la fin de l'excitation. Le cœur irrigué reprend, au bout de quelques 20 à 30 sec. son rythme normal : 96 systoles par minute.

Les battements du cœur du perfuseur réactif ne présentent aucune modification de leur rythme ni de leur amplitude.

Expérience du 12 janvier 1927

Chien perfuseur ♀, 8 k. 500, chloralosé à 14 h. 10.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 6 k., chloralosé à 14 heures.

16 h. 15. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 156 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 252 systoles par minute.

16 h. 30. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 15 cm.). Arrêt du cœur pendant la durée de l'excitation.

La pression du chien perfuseur baisse légèrement pendant la durée de l'excitation. Le rythme de son cœur reste inchangé.

16 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 45. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'accélère, son rythme atteint 252 battements par minute.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 50. — Excitation du vague droit du cœur irrigué et pincement simultané de l'anastomose artérielle. Le cœur présente 7 systoles pendant la durée de l'excitation et reprend son rythme en quelques secondes dès la cessation de cette dernière.

Les battements du cœur du perfuseur réactif ne présentent aucune modification de leur rythme ni de leur amplitude.

16 h. 55. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'accélère, son rythme atteint 180 systoles par minute.

Légère élévation de pression chez le perfuseur pendant la durée de l'accélération du cœur irrigué. Le rythme et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangés.

17 h. 10. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Quelques systoles pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur irrigué reste inchangé.

17 h. 11. — Même expérience, mêmes résultats.

Expérience du 14 janvier 1927

Chien perfuseur ♂, 12 k., chloralosé à 14 h. 10.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 5 k. 500., chloralosé à 14 heures.

16 h. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 132 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 192 systoles par minute.

16 h. 25. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'accélère. Son rythme atteint 228 battements par minute.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 30. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'arrête pendant les 15 premières secondes et présente 8 systoles pendant les 15 dernières.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

16 h. 36. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.), et pincement simultané de l'anastomose artérielle. Le cœur s'accélère : son rythme atteint 223 systoles par minute.

Les battements du cœur du perfuseur réactif ne présentent aucune modification de leur rythme ni de leur amplitude.

16 h. 38. — Même expérience, même résultat.

16 h. 45. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.), et pincement simultané de l'anastomose artérielle. Le cœur se ralentit : 40 systoles pendant la durée de l'excitation et diminution de l'amplitude de ses battements.

Le rythme et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangés.

Expérience du 19 janvier 1927

Chien perfuseur ♀, 12 k., chloralosé à 14 h. 05.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 6 k. 500, chloralosé à 14 heures.

15 h. 35. Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 228 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 216 systoles par minute.

16 h. 31. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur. Le rythme du cœur du perfuseur n'est pas modifié.

16 h. 33. — Même expérience, même résultat.

16 h. 40. — Même expérience, même résultat.

16 h. 47. — Même expérience, même résultat.

16 h. 51. — Même expérience, même résultat.

17 h. 45. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 25 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur s'accélère, l'amplitude de ses battements, au nombre de 260 par minute, augmente.

Le rythme et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangés.

17 h. 47. — Même expérience, même résultat.

17 h. 51. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.). Arrêt du cœur.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

Expérience du 24 janvier 1927

Chien perfuseur ♂, 13 k., chloralosé à 14 h. 15.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 8 k., chloralosé à 14 h. 10.

16 h. 30. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 156 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 228 systoles par minute.

17 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 40 sec. (Bob. = 10 cm.). Ralentissement du cœur qui présente 60 systoles pendant la durée de l'excitation.

17 h. 45. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 40 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'accélère ; ses battements sont incomptables.

Le rythme et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangés.

17 h. 47. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 40 sec. (Bob. = 10 cm.). Ralentissement du cœur qui présente 65 systoles pendant la durée de l'excitation. Le rythme du cœur perfuseur reste inchangé.

17 h. 55. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 40 sec. (Bob. = 10 cm.) et pincement simultané de l'artère anastomotique. Le cœur se ralentit et présente 62 systoles pendant la durée de l'excitation ; l'amplitude de ses battements est, dans le même temps, diminuée.

Le rythme et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangés.

18 h. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 40 sec. (Bob. = 10 cm.) et pincement simultané de l'artère anastomotique. Le cœur s'accélère ; ses battements sont incomptables.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

18 h. 15. — Même expérience, mêmes résultats.

18 h. 57. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 35 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur se ralentit (50 systoles pendant la durée de l'excitation) et l'amplitude de ses battements diminue.

Le rythme et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangés.

Expérience du 2 mars 1927

Chien perfuseur ♂, 9 k., chloralosé à 13 h. 55.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 5 k. chloralosé à 14 heures.

15 h. 15. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 132 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 144 systoles par minute.

17 h. 27. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur s'accélère ; son rythme atteint 172 battements par minute.

Le rythme du cœur du perfuseur reste inchangé.

17 h. 28. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur se ralentit et présente 7 systoles pendant la durée de l'excitation.

Le rythme et l'amplitude du cœur du perfuseur restent inchangés.

17 h. 30. Même expérience, mêmes résultats.

Expérience du 11 mars 1927

Chien perfuseur ♂, 9 k. 500, chloralosé à 14 heures.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 4 k. 200, chloralosé à 14 h. 10.

Rythme du cœur irrigué = 96 systoles par minute.

15 h. 20. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 1 min. (Bob. = 10 cm.) et pincement de la veine anastomotique (voie de retour du sang au perfuseur). Le cœur s'arrête 15 sec. et présente 20 systoles jusqu'à la fin de l'excitation. Le sang qui s'écoule par la canule placée dans une artère pulmonaire du côté opposé à l'anastomose est recueilli. Quantité de sang ainsi prélevé = 10 cc.

15 h. 22. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur irrigué ; pendant cette injection, pincement de l'artère anastomotique (voie d'apport du sang du perfuseur au cœur irrigué).

La fréquence des battements du cœur irrigué n'est pas modifiée.

15 h. 30. — Excitation du ganglion étoilé droit du cœur irrigué pendant 1 min. (Bob. = 10 cm.) et pincement de la veine anastomotique (voie de retour du sang au perfuseur). Le cœur s'accélère ; son rythme atteint 152 systoles par minute. Le sang qui s'écoule par la canule placée dans une artère pulmonaire du côté opposé à l'anastomose est recueilli. Quantité de sang ainsi prélevé = 15 cc.

15 h. 32. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur irrigué ; pendant cette injection, pincement de l'artère anastomotique (voie d'apport du sang du perfuseur au cœur irrigué).

La fréquence et l'amplitude des battements du cœur irrigué restent inchangées.

Expérience du 14 mars 1927

Chien perfuseur ♀, 7 k. 500, chloralosé à 14 heures.

Chien dont on doit irriguer le cœur ♂, 6 k. 500, chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 30. — Le cœur est irrigué.

Rythme du cœur irrigué = 104 systoles par minute.

Rythme du cœur du perfuseur = 140 systoles par minute.

16 h. 10. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 45 sec. (Bob. = 7 cm.) et pincement de la veine anastomotique (voie de retour du sang au perfuseur). Le cœur s'arrête et ne présente que 7 systoles pendant la durée de l'excitation. A la fin de cette dernière le cœur reprend progressivement son rythme en 20 sec. Le sang qui s'écoule par la canule placée dans une artère pulmonaire du côté opposé à l'anastomose est recueilli. Quantité de sang prélevé = 15 cc.

16 h. 12. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur irrigué ; pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique (voie d'apport du sang du perfuseur au cœur irrigué).

La fréquence et l'amplitude des battements du cœur irrigué restent inchangées.

16 h. 15. — Dans les mêmes conditions on prélève le sang qui a traversé la circulation coronaire du cœur irrigué pendant une excitation du vague et on l'injecte dans le bout cardiaque du même cœur irrigué pendant que l'artère anastomotique est pincée.

La fréquence et l'amplitude des battements du cœur irrigué restent inchangées.

16 h. 30. — Même expérience, mêmes résultats.

Expérience du 25 mars 1927

Reproduite page 93.

B. Expériences comportant l'irrigation simultanée de deux cœurs

Inscription de la pression carotidienne du chien perfuseur. Cardiogramme des deux cœurs irrigués : le cœur donneur D par la méthode de suspension avec deux tambours conjugués ; le cœur réactif R avec le myo-cardiogramme du laboratoire.

Expérience du 1^{er} décembre 1926

Chien perfuseur P, ♂, 10 k., chloralosé à 13 h. 40.

Chien dont le cœur irrigué D sera producteur éventuel de la substance vagale, ♂, 8 k., chloralosé à 14 h.

Chien dont le cœur irrigué R sera le réactif de la substance cardio-modératrice, ♂, 3 k. 800, chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 15. — Le cœur donneur D. est irrigué. Fréquence = 125 systoles.

15 h. 45. — Le cœur réactif R est irrigué. Fréquence = 134 systoles.

17 h. 05. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 1 min. (Bob. = 10 cm.) et pincement de la veine anastomotique (voie de retour du sang au perfuseur) Le cœur s'arrête pendant tout le temps de l'excitation au cours de laquelle le sang est recueilli dans une seringue par une artère pulmonaire. Quantité de sang recueilli = 20 cc.

17 h. 07. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du

cœur réactif R. Pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique (voie d'apport du sang du perfuseur au cœur R).

La fréquence des battements du cœur R n'est pas modifiée. Noter une augmentation passagère de l'amplitude des battements cardiaques dans le temps même de l'injection.

17 h. 14. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 40 sec. (Bob. = 5 cm.). Le cœur s'arrête pendant la durée de l'excitation. On recueille l'échantillon de sang comme dans l'expérience précédente ; quantité de sang recueilli = 15 cc.

17 h. 17. — L'échantillon prélevé est réinjecté dans les mêmes conditions par le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur réactif R. Celui-ci ne présente aucune modification de son rythme.

17 h. 27. — Nouvelle excitation du vague droit du cœur irrigué entraînant un arrêt de 30 sec. L'échantillon de sang prélevé (12 cc.) est injecté dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur réactif R. Celui-ci ne présente aucune modification de son rythme.

17 h. 38. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 40 sec. (Bob. = 5 cm.) et pincement de la veine anastomotique. Ralentissement du cœur qui présente 21 systoles pendant la durée de l'excitation. Quantité de sang prélevé = 12 cc.

17 h. 40. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur irrigué R. Pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique.

La fréquence des battements du cœur R n'est pas modifiée.

17 h. 42. — Un échantillon de 12 cc. de sang prélevé dans le cœur irrigué D en dehors de toute excitation du vague est injecté dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur R, dont le rythme n'est aucunement modifié.

Expérience du 3 décembre 1926

Chien perfuseur P. ♂, 10 k., chloralosé à 13 h. 30.

Chien dont le cœur irrigué D sera producteur éventuel de la substance vagale, ♂, 7 k., chloralosé à 13 h. 40.

Chien dont le cœur irrigué R sera le réactif de la substance cardio-modératrice, ♂, 6 k., chloralosé à 13 h. 45.

15 h. 20. — Le cœur donneur D est irrigué. Fréquence = 140 systoles.

16 h. — Le cœur réactif R est irrigué. Fréquence = 122 systoles.

16 h. 45. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 40 sec. (Bob. = 5 cm.) et pincement de la veine anastomotique (voie de retour du sang au perfuseur). Le cœur s'arrête pendant tout le temps de l'excitation et le sang est recueilli dans une seringue par une artère pulmonaire. Quantité de sang recueilli = 20 cc.

16 h. 46. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur réactif R. Pendant cette injection, pincement de l'artère anastomotique (voie d'apport du sang du perfuseur au cœur R).

La fréquence des battements du cœur R n'est pas modifiée.

17 h. . — Même expérience, mêmes résultats.

17 h. 05. — Excitation simultanée des vagues droits des cœurs irrigués D et R pendant 40 sec. (Bob = 5 cm.). Arrêt des deux cœurs pendant la durée de l'excitation.

La fréquence et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur restent inchangées.

Expérience du 10 décembre 1926

Chien perfuseur P. ♂, 12 k., chloralosé à 13 h. 40.

Chien dont le cœur irrigué D sera producteur éventuel de la substance vagale, ♂, 6 k, chloralosé à 13 h. 45.

Chien dont le cœur irrigué R sera le réactif de la substance cardio-modératrice, ♂, 4 k. 500, chloralosé à 13 h. 55.

15 h. 30. — Le cœur donneur D est irrigué. Fréquence = 130 systoles.

16 h. 05. — Le cœur réactif R est irrigué. Fréquence = 132 systoles.

16 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant une minute (Bob. = 5 cm.) et pincement de la veine anastomotique. Le cœur se ralentit et présente 48 systoles pendant la durée de l'excitation ; le sang est recueilli par une artère pulmonaire. Quantité de sang prélevé = 22 cc.

16 h. 42. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur réactif R. Pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique.

La fréquence des battements du cœur R n'est pas modifiée.

16 h. 50. — Même expérience, mêmes résultats.

17 h. 20. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 30 sec. (Bob. = 5 cm.) et pincement simultané de l'artère anastomotique. Le cœur se ralentit et présente 30 systoles pendant la durée de l'excitation.

La fréquence du cœur du perfuseur n'est pas modifiée.

17 h. 25. — Même expérience, mêmes résultats.

Expérience du 7 mars 1927

Chien perfuseur P, ♂, 13 k., chloralosé à 13 h. 20.

Chien dont le cœur irrigué D sera le producteur éventuel de la substance vagale, ♂, 9 k., chloralosé à 13 h. 30.

Chien dont le cœur irrigué R sera le réactif de la substance cardio-modératrice, ♀, 8 k. chloralosé à 13 h. 35.

15 h. — Le cœur donneur D est irrigué. Fréquence = 96 systoles.

15 h. 40. — Le cœur réactif R est irrigué. Fréquence = 100 systoles.

16 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.) et pincement de la veine anastomotique (voie de retour du sang au perfuseur). Le cœur s'arrête pendant tout le temps de l'excitation et le sang est recueilli dans une seringue par une artère pulmonaire. Quantité de sang recueilli = 18 cc.

16 h. 42. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du

cœur réactif R. Pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique.

La fréquence du cœur R n'est pas modifiée. Une extrasystole.

17 h. 08. — Même expérience, mêmes résultats.

Expérience du 9 mars 1927

Rapportée page 106.

Expérience du 16 mars 1927

Chien perfuseur P, ♀, 9 k., chloralosé à 13 h. 35.

Chien dont le cœur irrigué D sera producteur éventuel de la substance vagale, ♂, 4 k., chloralosé à 13 h. 40.

Chien dont le cœur irrigué R sera le réactif de la substance cardio-modératrice, ♂, 3 k. 800, chloralosé à 13 h. 50.

15 h. 20. Le cœur donneur D est irrigué. Fréquence = 112 systoles.

15 h. 45. — Le cœur réactif R est irrigué. Fréquence = 100 systoles.

16 h. 24. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.) et pincement de la veine anastomotique. Le cœur s'arrête pendant tout le temps de l'excitation et le sang est recueilli par une artère pulmonaire. Quantité de sang recueilli = 15 cc.

16 h. 25. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide gauche du cœur réactif R. Pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique.

La fréquence des battements du cœur R n'est pas modifiée.

16 h. 29. — Même expérience, mêmes résultats.

16 h. 36. — Excitation du vague droit du cœur irrigué D pendant 1 min. (Bob. = 10 cm.) et pincement de la veine anastomotique. Le cœur ne présente que 5 systoles pendant la durée de l'excitation; le sang est recueilli par une artère pulmonaire. Quantité de sang recueilli = 25 cc.

16 h. 38. — Injection de l'échantillon précédemment prélevé dans le bout cardiaque de la carotide droite du cœur donneur D (au niveau duquel cet échantillon a été prélevé). Pendant cette injection pincement de l'artère anastomotique.

La fréquence des battements du cœur D n'est pas modifiée.

C. Expériences comportant l'irrigation d'un cœur avec du sang puis avec du Locke

Expérience du 22 février 1928

Injection dans la circulation réduite d'un chien du liquide de Locke ayant irrigué le cœur d'un congénère.

Chien à circulation réduite, ♂, 4k. chloralosé à 13 h. 55.

Chien dont on irrigue le cœur, ♀, 3 k. 500, chloralosé à 14 h. 05.

I. CŒUR IRRIGUÉ AVEC DU LOCKE.

16 h. 30. — Fréquence du cœur irrigué = 48 battements par minute. Récolte du liquide « de repos ».

16 h. 35. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 30 secondes (Bob. = 6 cm.). Le cœur s'arrête pendant 15 secondes puis les battements réapparaissent avec une fréquence de 60 par minute. « Liquide vagal » (n° 2).

16 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant une minute. Le cœur se ralentit à la fin de l'excitation : 36 systoles par minute. « Liquide vagal » (n° 3).

16 h. 48. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 1 minute (Bob. = 0). Aucune modification du rythme du cœur. « Liquide vagal » (n° 4).

II. CHIEN A CIRCULATION RÉDUITE.

Fréquence du cœur : 148 battements par minute.

17 h. 45. — Injection de 10 cc. de liquide « de Locke de repos ». Pas de modification du rythme.

17 h. 58. — Injection de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 4). Pas de modification du rythme cardiaque.

18 h. 06. — Injection de 7 cc. de « liquide de repos ». Pas de modification du rythme cardiaque.

18 h. 14. Injection de 7 cc. du « liquide vagal » (n° 2). A la fin de l'injection le cœur se ralentit et présente, en une minute 60 battements. La fréquence du cœur est ensuite de 108 systoles par minute.

18 h. 20. — Injection de 7 cc. de « liquide de repos ». Le rythme du cœur n'est pas modifié.

18 h. 23. — Injection de 8 cc. de « liquide vagal » (n° 3) sans effet sur la fréquence des battements du cœur du perfuseur.

18 h. 28. — Injection de 5 cc. de « liquide vagal » (n° 2). A la fin de l'injection le cœur du perfuseur présente un ralentissement passager : 8 systoles en 15 secondes.

Le cœur du perfuseur bat sur un rythme ralenti, 84 systoles par minute, puis devient rapidement irrégulier.

Expérience du 24 février 1928

Cœur de chien irrigué par un congénère.

Chien perfuseur P, ♂, 5 k., chloralosé à 14 heures.

Chien dont on se propose d'irriguer le cœur, ♂, 4 k. 500, chloralosé à 14 h. 10.

15 h. 20. — Le cœur est irrigué.

Fréquence du cœur irrigué D = 120 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur P = 156 systoles par minute.

15 h. 35. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur pendant la durée de l'excitation. Aucune modification du rythme du cœur du perfuseur.

15 h. 40. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur ne présente qu'une systole pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur ne subit aucune modification.

15 h. 46. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur ne présente qu'une systole pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur ne subit aucune modification.

16 h. 20. — *La circulation du chien perfuseur est réduite au train antérieur par anastomose aortico-cave.*

Fréquence du cœur irrigué D = 144 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur P = 132 systoles par minute.

16 h. 30. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 20 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur pendant la durée de l'excitation.

Le rythme du cœur du perfuseur n'est pas modifié.

16 h. 35. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Arrêt du cœur irrigué pendant la durée de l'excitation. Le rythme du cœur du perfuseur ne subit aucune modification.

17 h. 10. — *On pince les anastomoses artérielle et veineuse entre le perfuseur et le cœur D; l'irrigation de ce dernier est alors poursuivie avec du Locke (appareil de Pachon).*

Fréquence du cœur irrigué D = 54 systoles par minute.
Débit = 65 cc. par minute.

17 h. 21. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Le cœur s'arrête pendant la durée de l'excitation. Il reprend ses battements sur un rythme accéléré et présente une minute après une extra-systole. Le rythme du cœur devient rapidement irrégulier. « Liquide vagal » (n° 1).

17 h. 25. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 secondes. Après 20 sec. les battements réapparaissent sur un rythme ralenti. « Liquide vagal » (n° 2).

17 h. 29. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 8cm.). Après 15 secondes d'arrêt, le cœur présente des battements sur un rythme ralenti. « Liquide vagal » (n° 3).

17 h. 35. — Injection dans la veine rénale droite du chien perfuseur de 15 cc. de liquide de Locke prélevé en dehors de toute excitation du vague. Pendant cette injection, on laisse s'écouler par l'artère rénale gauche une quantité équivalente de sang pour éviter toute modification d'ordre hydro-dynamique.

Le cœur du chien P conserve un rythme normal. Fréquence des battements = 132 systoles par minute.

17 h. 47. — Injection dans la veine rénale droite, dans les mêmes conditions que précédemment, de 15 cc. de « Locke vagal » (n° 1). 20 secondes après le début de l'injection le cœur se ralentit. A la fin de l'injection la fréquence de ses battements est de 104 par minute. 15 secondes après la fin de l'injection, le cœur reprend un rythme accéléré (132 systoles par minute) puis se ralentit à nouveau, présente 2 minutes après des extra-systoles devient irrégulier et après 4 minutes se met à fibriller.

Expérience du 11 mars 1928

Chien perfuseur P à circulation réduite, ♂, 6k., chloralosé à 13 h. 40.

Chien dont on doit irriguer le cœur D, ♀, 5 k., chloralosé à 13 h. 50.

15 h. 30. — Le cœur est irrigué.

Fréquence du cœur irrigué D = 110 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur P = 135 systoles par minute.

16 h. 00. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 10 cm.). Ralentissement : 4 systoles pendant la durée de l'excitation.

La fréquence et l'amplitude des battements du cœur irrigué ne sont pas modifiées.

16 h. 05. — Même expérience, même résultat.

16 h. 10. — Même expérience, même résultat.

On pince les anastomoses artérielle et veineuse entre le cœur irrigué D et le perfuseur. Le cœur D est irrigué avec du liquide de Locke.

16 h. 30. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 8). Excitation non efficace.

16 h. 30. — Excitation du vague gauche du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 8). Ralentissement : 19 systoles pendant la durée de l'excitation. Prélèvement du liquide d'irrigation. « Liquide vagal » (n° 2).

16 h. 40. — Même excitation. Le cœur irrigué présente seulement 12 systoles pendant la durée de l'excitation. « Liquide vagal » (n° 3).

16 h. 48. — On écrase le vague gauche entre les mors d'une pince ; son excitation portée en amont de l'écrasement pendant 30 secondes n'entraîne plus aucun effet cardio-moderateur. « Liquide vagal » (n° 5).

Le cœur D est de nouveau irrigué avec le sang du perfuseur.

17 h. 00. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 8). Le cœur s'arrête 10 sec. puis présente 5 systoles jusqu'à la fin de l'excitation. La fréquence et l'amplitude des battements du cœur du perfuseur ne sont pas modifiées.

Un deuxième chien à circulation réduite sert de réactif.

17 h. 15. — Injection dans la veine rénale de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 1). Ralentissement temporaire.

17 h. 20. — Même expérience, même résultat.

17 h. 27. — Injection de 10 cc. de liquide « de repos ». Pas de modification de la fréquence des battements du cœur.

17 h. 32. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 3) (après écrasement du nerf). Aucun effet.

17 h. 36. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 2). Ralentissement temporaire.

17 h. 47. — Excitation du vague droit du chien perfuseur : arrêt du cœur.

Expérience du 13 mars 1928

Chien perfuseur P à circulation réduite, ♂, 5 k., chloralosé à 13 h. 30.

Chien dont on doit irriguer le cœur, ♂, 5 k., chloralosé à 13 h. 35.

15 h. 30. — Le cœur est irrigué.

Fréquence du cœur irrigué = 112 systoles par minute.

Fréquence du cœur du perfuseur = 140 systoles par minute.

15 h. 42. — Excitation du vague droit du cœur irrigué pendant 30 sec. (Bob. = 8). Ralentissement : 10 systoles pendant la durée de l'excitation. Pas de modification de l'amplitude des battements du cœur du perfuseur.

15 h. 50. — Même expérience, même résultat.

On pince les anastomoses artérielle et veineuse entre le cœur irrigué D et le perfuseur P. Le cœur D est irrigué avec du liquide de Locke. Mais le cœur fibrille après 10 minutes de cette irrigation ; on recueille pendant la fibrillation du cœur D du liquide de Locke ayant traversé sa circulation coronaire.

Le chien perfuseur P sert de réactif.

16 h. 45. — Injection dans une veine rénale de 10 cc. de « liquide de repos ». Pas de modification de la fréquence du cœur.

16 h. 52. — Injection de 10 cc. de liquide de fibrillation ; pas de modification du rythme du cœur.

17 h. 15. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 2) prélevé dans l'expérience du 11 mars. Ralentissement temporaire.

17 h. 22. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 2) prélevé le 11 mars. Ralentissement puis reprise des battements et enfin fibrillation.

2° Expériences réalisées avec des extraits de cœur (1)

Expérience du 22 avril 1927

Reproduite page 117.

Expérience du 23 avril 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE CHIEN.

Réactif : cœur de grenouille.

A. *Préparation des extraits.*

1° Prélèvement de 0 gr. 25 de tissu cardiaque dans la région de la pointe pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 0 gr. 65 de tissu cardiaque dans la même région après excitation du vague droit de 2 min. 25 sec. ayant entraîné du ralentissement (20 systoles par minute).

B. *Essai des extraits.*

L'extrait de « cœur normal » produit un petit effet inotrope négatif (diminution du quart de l'amplitude des battements du cœur) qui disparaît en 4 minutes.

(1) La technique suivant laquelle les extraits ont été préparés est donnée page 112.

L'extrait du « cœur vagal » produit un effet inotrope négatif plus accusé (diminution des deux tiers de l'amplitude des battements du cœur) et surtout plus prolongé (persiste encore 7 minutes après).

Expérience du 23 avril 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE CHIEN.

Réactif : cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

1° Prélèvement de 0 gr. 55 de tissu cardiaque dans la région de la pointe pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 1 gr. 05 de tissu cardiaque dans la même région après une excitation du vague droit (Bob = 10) ayant provoqué un arrêt de 2 minutes, puis un fort ralentissement.

B. Essai des extraits.

L'extrait de « cœur normal » ne produit qu'un faible effet inotrope négatif qui dure 2 minutes.

L'extrait de « cœur vagal » produit très rapidement un arrêt du cœur qui persiste après 1 min. 30 sec. Lavage. Les systoles réapparaissent et augmentent progressivement leur amplitude.

Expérience du 24 avril 1927

Reproduite page 114.

Expérience du 25 avril 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE TORTUE.

Réactif : cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

Prélèvement de 0 gr. 40 de cœur pendant son fonctionnement normal.

Prélèvement de 0 gr. 60 de cœur à la fin d'une excitation du vague de 4 minutes ayant entraîné un arrêt du cœur entrecoupé de 2 systoles.

B. Essai des extraits.

L'extrait de « cœur normal » provoque un effet inotrope négatif (diminution de l'amplitude des systoles de la moitié de la hauteur). Cet effet disparaît progressivement en 3 min. 30 sec.

Lavage au Ringer.

L'extrait de « cœur vagal » produit un effet inotrope négatif de même intensité que le précédent, mais cet effet se prolonge encore 7 minutes après.

Lavages au Ringer.

L'extrait de « cœur vagal » entraîne un effet inotrope négatif identique au précédent. Après 3 min. 30 sec. on ajoute une goutte de la solution d'atropine à 1/1.000 ; l'amplitude des battements augmente. Trois minutes après nouvelle addition d'une goutte de la solution d'atropine à 1/1.000 ; l'amplitude des battements redevient normale.

Expérience du 27 avril 1927

EXTRAIT DU CŒUR DE CHIEN.

Réactif : cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

1° Prélèvement de 0 gr. 45 de tissu cardiaque pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 0 gr. 60 de tissu cardiaque à la fin d'une excitation du vague droit de 2 min. 30 sec. ayant produit un fort ralentissement, 34 systoles par minute.

B. Essai des extraits.

L'« extrait normal » ne produit aucune modification de l'amplitude des battements cardiaques.

L'« extrait vagal » engendre un léger effet inotrope négatif.

Expérience du 28 avril 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE CHIEN.

Réactif = cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

1° Prélèvement de 0 gr. 55 de tissu cardiaque pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 0 gr. 60 de tissu cardiaque à la fin d'une excitation du vague droit de 3 min. 40 sec., ayant provoqué un arrêt de 30 sec. suivi d'un fort ralentissement.

B. Essai des extraits.

L'extrait de « cœur normal » produit un petit effet inotrope négatif qui dure 2 minutes.

L'extrait de « cœur vagal » produit un effet inotrope négatif identique au précédent.

Expérience du 30 avril 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE CHIEN.

Réactif : cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

1° Prélèvement de 0 gr. 50 de tissu cardiaque pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 1 gr. 50 de tissu cardiaque à la fin d'une excitation simultanée des deux vagues ayant duré 4 minutes : arrêt du cœur pendant 40 sec. puis rythme très ralenti (1 systole toutes les 5 secondes) jusqu'à la fin de l'excitation.

B. Essai des extraits.

L'irrigation avec l'extrait de « cœur normal » ne produit aucun effet.

L'irrigation avec l'extrait de « cœur vagal » produit un effet inotrope négatif apparaissant environ 45 secondes après le début de l'irrigation. Cet effet, très faible disparaît progressivement après addition de deux gouttes d'une solution d'atropine à 1/1.000.

Expérience du 30 avril 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE CHIEN.

Réactif : cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

1° Prélèvement de 0 gr. 20 de tissu cardiaque pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 0 gr. 50 de tissu cardiaque à la fin d'une excitation du vague de 3 minutes ayant provoqué un arrêt du cœur de 25 secondes suivi d'un fort ralentissement. Le cœur échappe au bout de 2 min. 30 sec.

B. Essai des extraits.

Les deux extraits, essayés successivement, ne produisent aucun effet.

Expérience du 2 mai 1927

EXTRAIT DE CŒUR DE CHIEN.

Réactif : cœur de grenouille.

A. Préparation des extraits.

1° Prélèvement de 0 gr. 25 de tissu cardiaque pendant le fonctionnement normal du cœur.

2° Prélèvement de 1 gr. 05 de tissu cardiaque à la fin d'une excitation du vague droit de 4 minutes : arrêt de 10 secondes puis ralentissement : 30 systoles par minute environ.

B. Essai des extraits.

« L'extrait normal » ne produit aucun effet.

« L'extrait vagal » produit un effet inotrope négatif assez intense, mais de courte durée ; deux minutes après le début de l'irrigation l'amplitude des battements est redevenue normale.

Expériences sur le chat

Expérience du 28 décembre 1927

1^{er} TEMPS. — CŒUR DE CHAT IRRIGUÉ AVEC DU LOCKE
SUIVANT LA MÉTHODE DE LANGENDORFF.

16 h. — Fréquence du cœur = 84 systoles par minute.

Récolte du liquide dit « de repos ».

16 h. 10. — Excitation du vague droit pendant 1 min. 15 sec. (Bob. = 5). Le rythme du cœur n'est pas modifié. Pendant l'excitation prélèvement du liquide d'irrigation: « Liquide vagal » (n° 1).

16 h. 15. — Nouvelle excitation inefficace du vague droit pendant 1 min. (Bob. = 0). Prélèvement du liquide d'irrigation pendant l'excitation. « Liquide vagal » (n° 2).

2^e TEMPS. — CHAT A CIRCULATION RÉDUITE.

Les injections de Locke se font par la veine rénale droite dans le temps même où s'écoule par l'artère rénale pourvue d'une canule une quantité équivalente de sang.

Fréquence du cœur = 60 systoles par minute.

17 h. 30. — Injection dans la veine rénale droite de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 1). Pendant une courte phase (1'30") le cœur présente de la brady-arythmie.

17 h. 35. — Injection dans la veine rénale droite de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 2). A nouveau le cœur présente de la brady-arythmie, puis se ralentit de plus en plus. Il présente 3 minutes après cette injection une phase d'arrêt de 20 secondes.

Expérience du 31 décembre 1927

1^{er} TEMPS. — CŒUR DE CHAT IRRIGUÉ AVEC DU LOCKE SUIVANT LA MÉTHODE DE LANGENDORFF.

Cœur irrégulier. Fréquence = 84 systoles par minute.

17 h. 15. — Récolte de liquide dit « de repos ».

17 h. 30. — Excitation du vague droit pendant 1 min. 30 sec. (Bob. = 0). Ralentissement avec nombreuses extrasystoles : 60 systoles par minute. Prélèvement du liquide d'irrigation pendant la durée de l'excitation. Le Locke recueilli contient un peu de sang. « Liquide vagal » (n° 1).

17 h. 50. — Excitation du vague droit pendant 2 min. (Bob = 0). Ralentissement : 48 systoles par minute. Diminution de l'amplitude des battements. Prélèvement du liquide pendant la durée de l'excitation et 15 secondes après. « Liquide vagal » (n° 2).

18 h. 10. — Le cœur est devenu régulier, mais s'est ralenti. Fréquence = 60 systoles par minute. Une excitation du vague gauche (Bob = 0) de 1 min. 30 sec. provoque un ralentissement : 50 systoles par minute. Prélèvement du liquide d'irrigation. « Liquide vagal » (n° 3).

2° TEMPS. — CHAT A CIRCULATION RÉDUITE.

Fréquence du cœur = 154 systoles par minute.

Les injections de Locke se font dans la veine rénale droite dans le temps même où s'écoule par l'artère rénale pourvue d'une canule une quantité équivalente de sang.

18 h. 45. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Aucune modification du rythme du cœur.

18 h. 55. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 1). Aucune modification du rythme du cœur.

19 h. 10. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 3), Aucune modification du rythme du cœur.

19 h. 20. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 2). 30 secondes après la fin de l'injection le cœur se ralentit. Le ralentissement va en s'accroissant ; le cœur se met à fibriller 1 min. 30 sec. après la fin de l'injection.

Expérience du 4 janvier 1928

1^{er} TEMPS. — CŒUR DE CHAT IRRIGUÉ AVEC DU LOCKE SUIVANT LA MÉTHODE DE LANGENDORFF.

15 h. 45. — Fréquence = 114 systoles par minute.

16 h. 00. — Excitation du vague droit pendant 1 min. (Bob. = 10). Arrêt du cœur pendant la durée de l'excitation. Prélèvement : « Liquide vagal » (n° 1).

16 h. 04. — Excitation du vague droit pendant 40 sec. (Bob. = 10). Le cœur s'arrête pendant la durée de l'excitation. Prélèvement. « Liquide vagal » (n° 2).

16 h. 15. — Excitation du vague droit pendant 30 sec. (Bob. = 5). Le cœur échappe après 25 secondes. Prélèvement ; « liquide vagal » (n° 3).

2^e TEMPS. — CHAT A CIRCULATION RÉDUITE.

Les injections de Locke se font par la veine rénale droite dans le même temps où s'écoule par l'artère rénale pourvue d'une canule une quantité équivalente de sang.

Fréquence du cœur = 120 systoles par minute.

17 h. 20. — Injection de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 2). Aucune modification du rythme cardiaque.

17 h. 29. — Injection de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 1). Fréquence du cœur = 110 systoles par minute.

17 h. 38. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Aucune modification du rythme cardiaque.

17 h. 43. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Pas de modification du côté du rythme.

17 h. 50. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 3). Bradycardie très passagère vers la fin de l'injection.

18 h. 00. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Le cœur se met à fibriller pendant l'injection. Pas de phase de ralentissement avant la fibrillation.

III. CŒUR DE GRENOUILLE. MÉTHODE DE LÖEWI.

L'irrigation pratiquée à plusieurs reprises soit avec du Locke ayant traversé le cœur de chat pendant son fonctionnement normal, soit avec du Locke ayant traversé le

cœur pendant une excitation du vague (liquides n^{os} 1, 2, 3) n'entraîne aucun effet vagal et plus particulièrement aucun effet chronotrope ou inotrope.

Expérience du 5 janvier 1928

CHAT A CIRCULATION RÉDUITE.

Injection dans la veine rénale droite de liquide de Locke frais dans le temps où s'écoule par une artère rénale une quantité équivalente de sang. Chaque injection est de 10 cc.

Fréquence du cœur = 114 systoles par minutes.

Six injections successives, à 2 minutes d'intervalle, ne modifient pas le rythme cardiaque.

Après la septième injection ce dernier passe à 102 systoles par minute.

Expérience du 10 janvier 1928

Même expérience que précédemment. Injections successives de Locke ayant traversé la circulation coronaire d'un cœur de chat battant normalement.

Mêmes résultats.

Expérience du 4 février 1928

1^{er} TEMPS. — CŒUR DE CHAT IRRIGUÉ AVEC DU LOCKE
SUIVANT LA MÉTHODE DE LANGENDORFF.

Fréquence = 140 systoles par minute.

16 h. 28. — Récolte de liquide dit « de repos ».

16 h. 30. — Excitation du vague gauche pendant 30 s. (Bob = 8). Arrêt du cœur pendant 20 sec. ; une seule systole pendant ce laps de temps. Récolte de « liquide vagal » (n^o 1).

16 h. 35. — Excitation du vague gauche pendant 39 s. (Bob. = 5 cm.). Le cœur s'arrête 10 sec. et reprend aussitôt son rythme normal. « Liquide vagal » (n^o 2).

16 h. 40. — Excitation du vague gauche pendant 40 s. (Bob. = 0). Aucun effet sur le cœur. « Liquide vagal » (n° 3).

Remarquer la rapide disparition de l'excitabilité du vague lorsque le cœur est irrigué par du Locke.

2° TEMPS. — CHAT A CIRCULATION RÉDUITE.

Les injections de Locke se font par la veine rénale droite dans le temps même où s'écoule par l'artère rénale pourvue d'une canule une quantité équivalente de sang.

17 h. 40. — Injection de 5 cc. du « liquide vagal » (n° 1). Aucune modification du rythme cardiaque.

17 h. 48. — Injection de 15 cc. du « liquide vagal » n° 3). Pas de modification du rythme cardiaque. A la fin de l'injection petit effet inotrope négatif qui disparaît progressivement en une minute.

17 h. 54. — Injection de 7 cc. de « liquide de repos ». Aucune modification du rythme et de l'amplitude.

Le cœur bien que n'étant alors le siège d'aucune agression, change de rythme : 130 systoles par minute.

18 h. 10. — Injection de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 1). Le cœur dès la fin de l'injection se ralentit puis devient fort irrégulier. Pendant 1 min., groupes de 2 systoles avec pauses de 3 à 4 sec. puis reprise d'un rythme ralenti pendant 2 min. et enfin nouvelles irrégularités qui aboutissent à un état irrémédiable de fibrillation.

Expérience du 9 février 1928

1^{er} TEMPS. — CŒUR DE CHAT IRRIGUÉ AVEC DU LOCKE SUIVANT LA MÉTHODE DE LANGENDORFF.

Fréquence = 200 systoles par minute.

15 h. 20. — Récolte de liquide dit « de repos ».

15 h. 30. — Excitation du vague droit pendant 1 min. (Bob. = 10 cm.). Aucun effet sur le cœur. « Liquide vagal » (n° 1).

15 h. 45. — Excitation du vague droit pendant 4 min. (Bob. = 5 cm.). Le cœur présente à quatre reprises des arrêts de 15 sec. Entre chacun d'eux il reprend son ryth-

me normal. « Liquide vagal » (n° 2). Après la cessation de l'excitation le cœur présente encore des arrêts intermittents.

16 h. 15. — Excitation prolongée des deux vagues pendant 6 min. (Bob. = 4 cm.). Le cœur est tout à fait irrégulier. Des phases d'arrêt alternant avec des phases de contractions de peu d'amplitude. « Liquide vagal » (n° 3).

2° TEMPS. — CHAT A CIRCULATION RÉDUITE

Fréquence du cœur = 240 systoles par minute.

Les injections de Locke se font par la veine rénale droite ; dans le temps même où s'écoule par l'artère rénale pourvue d'une canule une quantité équivalente de sang.

17 h. 30. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Pas de modification du rythme ou de l'amplitude des battements cardiaques.

17 h. 45. — Injection de 10 cc. du « liquide vagal » (n° 1) .15 sec. après le début de l'injection ralentissement s'installant progressivement, (fréquence = 150 systoles par minute) et disparaissant progressivement en 1 min. 30 sec.

17 h. 48. — L'injection de 10 cc. de « liquide de repos » n'entraîne aucune modification du rythme.

17 h. 50. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 2). Ralentissement, fréquence = 120 systoles par minute, disparaissant progressivement. Deux minutes après fréquence = 180.

18 h. 00. — Injection de 10 cc. de « liquide vagal » (n° 3). Ralentissement, fréquence = 70 systoles par minute. Ce ralentissement apparu avant la fin de l'injection régresse progressivement en 3 minutes.

18 h. 10. — Injection de 10 cc. de « liquide de repos ». Pas de modification du rythme ou de l'amplitude.

18 h. 14. — Injection de 8 cc. de « liquide vagal » (n° 3). Ralentissement (fréquence = 100 systoles par minute) disparaissant progressivement en 3 minutes.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

En raison des médiocres ressources de la bibliothèque universitaire d'Alger, nous n'avons pu lire tous les articles que nous citons. Pour quelques-uns nous avons dû nous contenter d'analyses dont la référence est chaque fois indiquée. Les mémoires originaux que nous avons consultés sont marqués d'un astérisque.

* ANTOINE. — Sur la théorie du mécanisme humoral de l'action nerveuse. *Thèse de médecine, Nancy*, 1927.

* ASHER (L.). — Ueber die chemischen Vorgänge bei den antagonistischen Nervenwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1922, CXCIH, 84-85.

ASHER (L.). — Studien über antagonistische Nerven n° 22. Prüfung der angeblichen humoralen Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Zeits. f. Biol.*, 1923, LXXVIII, 297-314 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1923, XIV, 107.

* ASHER (L.). — Studien über antagonistische Nerven, n° 23. Beiträge zum Mechanismus der Wirkung des Nervus Vagus. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCV, 132-141.

* ASHER (L.). — Ueber die chemischen Wirkungen der Herznervenreizung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCX, 689-696.

* ASHER (L.). — Studien über antagonistische Nerven. Fortgesetzte Prüfung der Frage der humoralen Uebertragung der Herznervenwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1927, CCXVII, 184-197.

- * ATZLER et MULLER. — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCVII, 1-7.
- * BOHNENKAMP. — Ueber das Zusammenwirken von Organen durch humorale Uebertragung. *Klin. Wochens.*, 1924, III, 61-62.
- * BOTTAZZI. — Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur. Contribution à la doctrine de l'inhibition. *Arch. Physiol. nor. et path.*, 1896, VIII, 882-892.
- * BOUCKAERT. — Etude sur les relations entre l'ion K et l'excitation du nerf pneumogastrique. *Arch. int. Physiol.*, 1921, XVI, 453-469.
- * BRINE (Blanche). — The effect of varying the calcium and potassium content of perfusion fluids on vagus inhibition. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1917, XLIV, 171-175.
- * BRINKMAN (R.). — Expériences nouvelles sur le transport humoral de l'action nerveuse. (*Communication à la 10^e réunion annuelle des Physiologistes néerlandais*). C. R. in *Archiv. Néerl. Physiol.*, 1926, XI, 137-139.
- * BRINKMAN et VAN DAM. — Die chemische Uebertragbarkeit der Nervenreizwirkung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1922, CIVC, 66-82.
- * BRINKMAN et VAN DAM. — Humoral transmission of excitation on stimulating the vagus and sympathetic nerves of the frog's heart. *Journ. of Physiol.*, 1923, LVII, 379-385.
- * BRINKMAN et RUITER (M.). — Die humorale Uebertragung der neurogenen Skelettmuskelregung auf den Darm. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCIV, 766-768.
- * BRINKMAN et RUITER (M.). — Die humoral Uebertragung der skelettmuskelreizung eines ersten auf den Darm eines zweiten Frosches. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCVIII, 58-62.

- * BRINKMAN (R.) et VAN DE VELDE (J.). Humorale Uebertragung der Vaguswirkung beim Kaninchen. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCVII, 488-491.
- * BRINKMAN (R.) et VAN DE VELDE (J.). — Nachweis einer momentanen Zunahme der capillaraktiven Substanzen der Kaninchenblutes unmittelbar nach direkter oder reflektorischer Vagusreizung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCVII, 492-496.
- * BRINKMAN (R.) et VAN DE VELDE (J.). — Die humorale Uebertragbarkeit der Magenvagusreizung beim Kaninchen. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCIX, 383-386.
- * BUSQUET. — Contribution à l'étude de l'excitabilité de l'appareil cardio-inhibiteur chez la grenouille. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1909, XI, 216-226.
- BUSQUET. — Exposé succinct des connaissances actuelles sur l'inhibition cardiaque. *Biologica*, 1913, XXXI, 202-208.
- * BUSQUET. — Production d'arrêts cardiaques momentanés avec le chlorure d'ammonium : leur analogie avec l'inhibition d'origine pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVI, 106.
- * BUSQUET. — Les arrêts du cœur isolé de lapin par le potassium et l'ammonium, envisagés au point de vue d'un antagonisme de ces métaux avec le calcium. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVI, 1010.
- * BUSQUET et PACHON. — Sur le mécanisme musculaire de l'action cardio-inhibitrice des sels de potassium. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXII, 785-788.
- * BUSQUET et PACHON. — Sur la grandeur comparée de l'action cardio-inhibitrice de divers sels de potassium administrés à même concentration moléculaire. *C. R. Acad. Sc.*, 1907, CXLIV, 1065.
- * BUSQUET et PACHON. — Etude sur quelques particularités physiologiques de l'action cardio-inhibitrice du pneumogastrique chez la grenouille. I. Du rythme optimum et du seuil de l'excitation. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, LXIV, 1156-1158.

- * BUSQUET et PACHON. — Inhibition cardiaque et sels de sodium. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, LXV, 571-573.
- * BUSQUET et PACHON. — Inhibition cardiaque et calcium. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, LXV, 599-602.
- * BUSQUET et PACHON. — Le calcium condition chimique nécessaire à l'inhibition cardiaque. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1909, 807-821 et 851-866.
- * BUSQUET et PACHON. — Inhibition cardiaque et sels de sodium en injection intravasculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVI, 127-130.
- * BUSQUET et PACHON. — Utilisation du calcium minéral et organique dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVI, 779-782.
- * BUSQUET et PACHON. — Mécanisme général et cause immédiate de la suppression fonctionnelle de l'inhibition cardiaque pendant l'irrigation du cœur avec les solutions isotoniques de sels de sodium. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVI, 958-961.
- * BUSQUET et PEZZI. — Influence du calcium sur l'apparition de l'exagération du ralentissement expiratoire du cœur, chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXIII, 382-384.
- * CARDOT. — Le transport humoral de l'excitation d'après les recherches de Læwi. *Lectures commentées de Monographies et Revues étrangères de Biologie*, Paris, Chahine, 1926, I, 1-26.
- * CHAUCHARD. — Action de l'atropine sur l'appareil cardio-inhibiteur, *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 1226-1228.
- * CHIBBA (M.). — Ueber den Nachweis der Vagusstoff-Bildung während der Vagusreizung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1926, CCXII, 158-162.
- * DEMOOR. — Influence des substances extraites du cœur de la tortue sur le cœur de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, LXXXV, 1091-1093.

- * DEMOOR. — Influence des substances extraites de l'oreillette et du ventricule du chien sur le cœur isolé du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, LXXXV, 1093-1095.
- * DEMOOR. — Influence des substances extraites de l'oreillette et du ventricule du chien sur le cœur isolé du lapin. *Arch. int. Physiol.*, 1922, XX, 29-44.
- * DEMOOR. — Contribution à la physiologie générale du cœur. Action des substances actives de la région du nœud de l'oreillette droite. *Arch. int. Physiol.*, 1924, XXIII, 120-152.
- * DEMOOR. — Les transmissions humorales. Leur signification en physiologie et en pathologie. *Conférence faite aux Journées Médicales de Bruxelles*, 21 juin 1925. in *Bruxelles Médical*, 1925, n° 46, 1372.
- * DEMOOR (J.) et P. RYLANT. — A propos de l'intervention des « substances actives » et des « substances vagues » dans le travail du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 726-729.

DUSCHL. — Ueber die humorale Beeinflussung der Herzaktion im Warmblüterorganismus nach Versuchen an Einzeltieren. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1923, XXXVIII, 268-273 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1924, XXV, 469.

DUSCHL. — Ueber die humorale Beeinflussung der Herzaktion im Warmblüterorganismus nach Versuchen an parabiosierten Ratten, an Katzen, und Kaninchen. *Münch Med. Wochenschr.*, 1923, LXX, 268-273 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1924, XXIV, 232.

DUSCHL et WINDHOLZ. — Ueber die humorale Beeinflussung der Herzaktion in Warmblüterorganismus nach Versuchen an parabiosierten Ratten. *Zeitsch. f. d. ges. exp. Med.* 1923, XXXVIII, 261-267 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1924, XXV, 469.

- * ENDERLEN et BOHNENKAMPF. — Ueber das Fehlen der Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung bei Gefässparabiose an Hunden. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1924, XL, 723-730.
- * FANO (G.). — La coordination humorale. *Rev. gén. Sc. pures et appl.*, 1911, XXII, 395-404.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — L'action bathmotrope du pneumogastrique cardiaque appréciée chez le chien par la mesure de la chronaxie du myocarde ventriculaire. *Arch. int. de Physiol.*, 1924, XXIII, 168-173.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — L'action bathmotrope du pneumogastrique cardiaque appréciée chez la grenouille par la mesure de la chronaxie du muscle ventriculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XCI, 1171-1173.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — Le mécanisme humoral de l'action exercée par le pneumogastrique sur la chronaxie du myocarde. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 208-209.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — Le mécanisme humoral des actions nerveuses. *Revue Scientifique*, 1925, 641-648.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — Sur le mécanisme humoral de l'action exercée par le pneumogastrique sur la chronaxie du myocarde. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, 462-464.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — Recherches chronaximétriques relatives au mécanisme humoral de l'action du vago-sympathique sur l'excitabilité du cœur des poïkilothermes. *Arch. int. Physiol.*, 1925, XXIV, 294-316.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — L'action bathmotrope du sympathique cardiaque appréciée chez le chien par la mesure de la chronaxie des extra-systoles ventriculaires. *Arch. int. Physiol.*, 1925, XXIV, 113-118.
- * FRÉDÉRICQ (H.). — La transmission humorale des excitations nerveuses. *Rapport présenté à la Réunion plénière de la Société de Biologie et de ses filiales*, Paris, 27-28 mai 1927. Discussion consécutive par M. Lambert, De Waele, Rylant, E. Gley, Zunz, Gautrelet, Tournade, Roskam, Lapicque et André Mayer. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 3-39.

- * FRÉDÉRICQ. (L.). — Dissociation par compression graduée des voies arrestatrices et des voies motrices contenues dans le faisceau de His. *Archiv. int. Physiol.*, 1911-1912, XI, 478-482.
- GARREY. — Dissociation of inhibition receive impulse from normal conduction in the heart by means of compression. *Amer. Jour. of Physiol.*, 1911, XXVII, 249, cité d'après J. Roskam.
- * GASKELL (W. H.). — Résumé des recherches sur le rythme et la physiologie des nerfs du cœur et sur l'anatomie et la physiologie du système nerveux sympathique. *Arch. Physiol. norm. et path.*, 1888, 56-58.
- * GAUTRELET J. — La choline. Son rôle hypotenseur dans l'organisme. Contribution à l'étude des coordinations fonctionnelles, *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1909, XI, 226-242.
- * GLEY (E.) et (P.). — Sur la présence dans le sang d'une substance à action dite « vagale ». *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, 269-270.
- * GRANIT (R.) et VON BONSDORFF (B.) — Zur Kenntnis der humoral Uebertragbarkeit des Herzvaguswirkung I. Ueber humorale Uebertragbarkeit des Herzvaguswirkung vom Kaninchen auf den Frosch. *Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1927, LI, 249-259.
- * GRANIT (R.) et VON BONSDORFF (B.) — Zur Kenntnis der humoral Uebertragbarkeit des Herzvaguswirkung II. Kommt nach Herzvagusreizung eine humorale Beeinflussung der Magenbewegungen zustande ? *Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1927, LI, 305-311.
- * GUERRA. — Contribution à l'étude du travail du cœur de la grenouille. *Arch. int. Physiol.*, 1924, XXIII, 299-312.
- * HAGAN et ORMOND. — Relation of Calcium to the cardio-inhibition function of the vagus. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1912, XXX, 105.

- * HEMMETER (J. C.). — Vagushemmung und die anorganischen Salze des Herzens. *Biochem. Zeits.*, 1914, LXIII, 118-139.

HEMMETER (J. C.). — Zur Biochemie des Vagusproblems. Wechselseitige oder gekreuzte Zirkulation zwischen 2 Selacherherzen zur Entscheidung der Frage, ob Vagushemmung des einen Herzens Verlangsamung oder Aufhebung der Funktion des andern durch Leitung des Blutes von « A » nach « B » verursachen kann. *Biochem. Zeits.*, 1914, LXIII, 140 ; analyse in *Zentralblatt für Physiologie*, 1915, 125.

HEMMETER (J. C.). — Ergänzung zum Artikel über « Die Biochemie des Vagusproblems », II. Mit. *Biochem. Zeits.*, 1914, LXVI, 437 ; analyse in *Zentralblatt für Physiologie*, 1915, 309.

- * HERMANN (H.) et MALMÉJAC (J.). — A propos du transport humoral de l'excitation nerveuse. Existe-t-il une substance cardio-modératrice vagale chez la tortue? *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, 832-833.

- * HEYMANS (J. F.) et HEYMANS (C.). — A propos du mécanisme humoral de l'action cardiaque du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, 135-138.

- * HEYMANS (J. F.) et KOCHMANN (P.). — Une nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le cœur isolé. *Arch. int. Pharmacod. et de Thérap.*, 1904, XIII, 379-386.

- * HOWELL (W. R.). — Vagus inhibition of the Heart in its relation to the inorganic salts of the blood. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1905-1906, XV, 280-294.

- * HOWELL and DUKE. — The effect of vagus inhibition on the output of potassium from the heart. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1908, XXI, 51-63.

- * HUMBLET Max. — Allorhythmie provoquée dans le cœur isolé du chien et du lapin par circulation artificielle de liquide de Locke. *Archiv. int. Physiol.*, 1905, II, 257-259.

- JENDRASSIK. — Ueber humorale Uebertragbarkeit von Nervenreizen beim Warmblütter. *Biochem. Zeits.*, 1924, CXXXIV, 520-535; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1924, XXV, 350.
- * KAHN (R. H.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1926, CCXIV, 482-498.
- * KAZEM-BECK. — Beitrag zur Innervation des Herzens. *Arch. für Anat. und Physiol.*, 1888, 342.
- * KOLM et PICK. — Ueber die Bedeutung des Calcium für die Erregbarkeit der sympathischen Herznervenendigungen. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CXIC, 137-143.
- * LAMBERT (M.). — Le transport humoral de l'excitation nerveuse est-il démontré? *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, 672-673.
- * LAMBERT (M.), HENNEQUIN (Louise) et MERKLEN (L.). — L'excitation du vague confère-t-elle au liquide cardiaque des propriétés « vagales »? *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, 384-387.
- * LAMBERT (M.). — Sur le transport humoral de l'excitation vagale. *Démonstration à la 1^{re} réunion de l'Association des physiologistes de langue française*, Strasbourg, 7-9 avril 1927. *Discussion par J. Demoor, A. Tournade*.
- * LAMBERT (M.), HENNEQUIN (Louise) et MERKLEN (L.). — Sur la théorie du transport humoral de l'excitation. Les difficultés de répétition de l'expérience de Lœwi. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1927, XXV, 17-29.
- * LAMBERT (M.), HENNEQUIN (Louise) et MERKLEN (L.). — Sur la transmissibilité humorale de l'action chronotrope de l'excitation vagale. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 632-633.
- * LAMBERT (M.), HENNEQUIN (Louise) et MERKLEN (L.). — Sur la transmissibilité au contenu cardiaque d'une

action analogue à celle du pneumogastrique. L'expérience de Kahn et l'action inotrope. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 630-631.

* LAMBRECHTS. — Action du liquide vagal sur l'inhibition du muscle strié de la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 739-741.

* LIBBRECHT. — Contribution à l'étude du rôle biologique du K sur le cœur. *Arch. int. Physiol.*, 1920, XV, 446-458.

* LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Mit. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1921, CXIC, 239-242.

* LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. II. Mit. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1922, CXIII, 201-213.

LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. III. Mit. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCIII, 408-412.

* LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. IV. Mit. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCIV, 361-367.

* LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. V. Mit. Die Uebertragbarkeit der negativ chrono und dromotropen Vaguswirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCIV, 629-640.

* LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. VI. Mit. Der Angriffspunkt des Atropins. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCVI, 123-134.

* LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. VII. Mit. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1924, CCVI, 135-140.

* LÆWI (O.). — Kritische Bemerkungen zu L. Asher's Mitteilungen. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1926, CCXII, 695-706.

- LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Naturwissenschaften.*, 1922, X, 52-55 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1922, XII, 95.
- * LÆWI (O.). — Ueber den Mechanismus der Vaguswirkung von Eserin und Ergotamin. XII^e Congrès International de physiologie, Stockholm, août, 1926. C. R. in *Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1926, II, 172.
- * LÆWI (O.). — Weiteres ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Klin. Wochens.*, 1924, 680-681.
- * LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Klin. Wochens.*, 1924, 323.
- * LÆWI (O.) und NAVRATIL (E.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mit. Ueber das Schicksal des Vagusstoffs. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1926, CCXIV, 678-688.
- * LÆWI (O.) und NAVRATIL (E.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit des Herznervenwirkung. XI. Mit. Ueber den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1926, CCXIV, 690-696.
- * MAREY. — La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies. Paris, 1881.
- * MINES (G. R.). — On the replacement of calcium in certain neuromuscular mechanisms by allied substances. *Journ. of Physiol.*, 1911, XLII, 251.
- * MORAWITZ et ZAHN. — Ueber den Koronarkreislauf am Herzen *in situ*. *Zentr. f. Physiol.*, 1912, XXVI, 465-470.
- NAKAYAMA. — Studien über antagonistische Nerven. Fortgesetzte Prüfung der Frage der hormonalen Uebertragung der Herznervenwirkung. *Zeitschr. f. Biol.*, 1925, LXXXII, 581-604 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1925, XXXII, 591.
- * NAVRATIL (E.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. IX. Campher und Vagus. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCX, 550-556.

- * NAVRATIL (E.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. XII. Mit. Ergotamin und Acce-lerans. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1927, CCVII, 611-617.
- * OLIVEIRA FRIAS. — Sur l'action humorale du vague car-diaque. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 1293-1296.
- * OLIVEIRA FRIAS. — A propos de l'action humorale du vague cardiaque chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 1291-1293.
- * PERRIN-TERRIN (J.). — Contribution à l'étude de l'inner-vation extrinsèque de l'intestin grêle. *Thèse*, Alger, 1926.
- * PETZETAKIS (M.). — De la fibrillation cardiaque d'ori-gine nerveuse. Etude expérimentale et clinique. *Thèse*, Lyon, 1916.
- * PLATTNER (F.). — Eine Bestätigung der « humoralen Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung ». *Zeits. f. Biol.*, 1925, LXXXIII, 544-546.
- * PLATTNER (F.). — Der Nachweis des Vagusstoffes beim Säugetier. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1926, CCXIV, 112-129.
- * POPPER (M.) et RUSSO (G.). — Recherches expérimenta-les sur la transmission humorale de l'excitation des nerfs cardiaques. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1925, XXIII, 562-571.
- * ROSKAM (J.). — La pulsation du cœur chez l'anguille. *Arch. int. Physiol.*, 1919, XV, 116-150.
- * RYLANT (P.). — La « transmission humorale de l'action des nerfs cardiaques » de Lœwi chez le mammi-fère. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, 204-205.
- * RYLANT (P.). — La « transmission humorale de l'action des nerfs cardiaques » de Lœwi chez le mammi-fère. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, 1054-1056.
- * SAMOJLOFF (A.). — Die Aktionsströme des Froschherz-ventrikels bei hormonaler Vagusreizung. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1927, CCXVII, 582-597.
- * SCHEINFINKEL (N.). — Nachweis der chemischen Zus-tandänderung des Herzens infolge der Vagusreiz-ung. *Klin. Wochens.*, 1924, 1765.

- SCHEINFINKEL (N.). — Studien über antagonistische Nerven. Nachweis der Mobilisierung von Kalium im Herzen durch Reizung der Nervus Vagus. *Zeits. f. Biol.*, 1924, CXXXII, 285-290 ; analyse in *Berichte über die gesamte Physiologie*, 1925, XXX, 758.
- * TADITCH (S.). — Rôle du nerf vague dans l'innervation vaso-motrice du rein. *Thèse*, Alger, 1924.
- * TEN CATE. — L'action des ions K, Ca et Mg sur le nerf sympathique du cœur. *Arch. néerl. Physiol.*, 1921, VI, 269-288.
- * TEN CATE. — La teneur du liquide de perfusion en potassium et l'action de l'excitation du vago-sympathique sur le cœur de grenouille. *Arch. néerl. Physiol.*, 1924, IX, 558-572.
- * TEN CATE. — Sur la question de l'action humorale du nerf vague. *Arch. néerl. Physiol.*, 1924, IX, 588-597.
- * TOURNADE (A.). — La sécrétion surrénale de l'adrénaline. *Paris Médical*, 1^{er} mai 1926.
- * TOURNADE (A.). — Les capsules surrénales. in *Traité de Physiologie normale et path.* de Roger, IV, 1928.
- * TOURNADE (A.). — Discussion du rapport de H. Frédéricq sur « la transmission humorale des excitations nerveuses » à la Réunion plénière de la Soc. de Biol., 27 mai 1927. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 25.
- * TOURNADE (A.) et CHABROL (M.). Effets sur la motricité intestinale de l'excitation centrifuge du vague. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, 1202-1203.
- * TOURNADE (A.), CHABROL (M.) et TADITCH (S.). — Intervention d'actions vaso-constrictives indépendantes du système nerveux et imputables à l'adrénaline dans la genèse de l'hypertension post-dépressive qui suit l'excitation du vague. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, 879.
- * TOURNADE (A.), CHABROL (M.) et MALMÉJAC (J.). — Au sujet de l'hormone vagale. Echec des tentatives faites pour la découvrir dans le sang de la circulation coronaire chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 1538-1539.

- * TOURNADE (A.), CHABROL (M.) et MALMÉJAC (J.). — Technique de l'irrigation du cœur « isolé » par du sang pur. 1^{re} Réunion des Physiologistes, Strasbourg, 1927, publié in *Annales Physiol. et Physico-chimie biol.*, 1927, III, 514-517.
 - * TOURNADE (A.) et HERMANN (H.). — Le vague contient-il des fibres vaso-constrictives à destination de la rate ? *C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCV, 968.
 - * WITANOWSKI. — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. VIII Mit. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1925, CCVIII, 694-704.
 - * WYBAUW. — Etude de certaines conditions dans lesquelles le nerf pneumogastrique cesse d'agir sur le cœur. *Archiv. int. Physiol.*, 1904-1905, II, 198-209.
 - * ZONDEK. — Ueber die Bedeutung der Ca und K Ionen bei Giftwirkung. *Archiv. f. exp. Path. Pharm.*, 1920, LXXXVII, 342.
 - * ZWAARDEMAKER. — On the Physiological radio-activity. *Journ. of Phyciol.*, 1920, LIII, 273-289.
 - * ZWAARDEMAKER. — Le rapport entre le rayonnement radio-actif et les propriétés fondamentales du cœur. *Arch. néerl. Physiol.*, 1924 IX, 159-171.
 - * ZWAARDEMAKER. — Action du nerf vague et radio-activité. *Arch. néerl. Physiol.*, 1924, IX, 213-228.
 - * ZUNZ et GOVAERTS. — Action hypotensive du sang carotidien recueilli pendant l'excitation du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, XCI, 389-392.
 - * ZUNZ (E.) et LA BARRE (J.). — Démonstration *in vivo* des propriétés cardio-modératrices du liquide provenant d'un cœur perfusé *in vitro* pendant l'excitation du vague. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 721-724.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Etude historique

1. Travaux de Lœwi. Sa conception du transport humoral de l'excitation des nerfs du cœur....	3
2. Travaux confirmatifs	12
3. Travaux infirmatifs	24

DEUXIÈME PARTIE

Etude expérimentale

CHAPITRE I. — EXPÉRIENCES SUR LA GRENOUILLE....	33
Technique	34
Résultats expérimentaux	35
1° Transport de l'effet inotrope négatif.....	36
2° Transport de l'effet inotrope positif.....	50
3° Transport de l'effet chronotrope.....	51
CHAPITRE II. — EXPÉRIENCES SUR LA TORTUE.....	55
Technique	56
Résultats expérimentaux	58
Résultats obtenus par la méthode de Lœwi....	59
Résultats obtenus par la méthode de Marey....	59
a) Liquide d'irrigation : Ringer.....	60
b) Liquide d'irrigation : Sang	65
CHAPITRE III. — EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN.....	75
A. Recherche de la substance vagale dans le sang artériel	77
Technique du cœur irrigué par un congénère..	80

B. Recherche de la substance vagale dans le sang efférent coronaire	94
C. Recherche de la substance vagale dans les extraits de cœur	111
CHAPITRE IV. — EXPÉRIENCE SUR LE CHAT.....	123
Rappel des expériences antérieures de Zunz et La Barre	123
Confirmation des résultats obtenus par ces auteurs	126
CHAPITRE V. — SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DE LA SUBSTANCE VAGALE	133
1° Se forme-t-il réellement dans le cœur, pendant une excitation du vague, une substance car- dio-modératrice ?	134
2° La substance cardio-modératrice libérée par l'excitation du vague passe-t-elle normalement dans le sang ?	136
3° Quelle est enfin la signification de la substance vagale ?	144
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	151
PIÈCES JUSTIFICATIVES	155
Expériences sur la grenouille	155
Expériences sur la tortue	157
Expériences sur le chien	169
Expériences sur le chat	197
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	203

VU : *Le Président de Thèse,*
A. TOURNADE.

VU : *Le Doyen,*
P. ARDIN-DELTEIL.

Vu et permis d'imprimer,
Alger, le 10 mars 1928.

Le Recteur,
TAILLART.

